



# Foramen oval permeable asociado con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico; controversia en su tratamiento. Experiencia en el Hospital Ángeles Pedregal

María A González-Patiño<sup>1</sup>  
José E Amador-Mena<sup>2</sup>  
Federico L Rodríguez-Weber<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad La Salle.

<sup>2</sup> Cardiología Intervencionista.

<sup>3</sup> Profesor adjunto del curso de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad La Salle. Hospital Ángeles Pedregal.

## Resumen

**Antecedentes:** incluso 40% de los ictus isquémicos son de origen criptogénico; estos casos se asocian con foramen oval permeable (un cortocircuito de derecha a izquierda). Es probable que este defecto sea cerrado en pacientes jóvenes con o sin comorbilidades predisponentes; la decisión en cuanto a si un foramen oval permeable debe requerir tratamiento médico o quirúrgico aún no se ha establecido.

**Objetivo:** cuestionar la aplicación del tratamiento comunicado por los estudios multicéntricos, en los que se afirma que un foramen oval permeable requiere tratamiento quirúrgico, *versus* la práctica clínica cotidiana.

**Material y método:** estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, realizado de marzo de 2012 a abril de 2013 con un grupo de pacientes diagnosticados con foramen oval permeable en el Hospital Ángeles Pedregal en la Ciudad de México. La permeabilidad del foramen o la existencia de tabique interauricular aneurismático (o ambos) se confirmó en todos los pacientes. Se analizaron otros antecedentes médicos de importancia: edad, sexo, presión arterial, enfermedades concomitantes y la decisión de un tratamiento quirúrgico o médico.

**Resultados:** se incluyeron 13 pacientes; la edad promedio fue de 48.6 años, sólo cuatro pacientes eran mayores de 55 años. El 53.8% de los pacientes fueron admitidos después de haber sufrido un accidente cerebrovascular isquémico y más de la mitad tenía tabique interauricular aneurismático asociado. De los pacientes incluidos, 15.3% tenía antecedente de evento cerebral vascular isquémico, por lo que se decidió el tratamiento quirúrgico. En más de la mitad de la muestra (53.8%) se evidenció aneurisma septal auricular asociado. En 76.9% se decidió el tratamiento quirúrgico con colocación de dispositivo tipo Amplatzer®, sin evidencia de complicaciones trans o posquirúrgicas inmediatas. En 11 de los 13 pacientes se decidió su egreso con antiagregación. Un paciente egresó con inhibidor del factor Xa, por preferencias médicas desconocidas, y en tres pacientes se decidió su egreso únicamente con tratamiento médico.

**Conclusiones:** de acuerdo con las guías actuales, el cierre mecánico debe hacerse después de un segundo evento o cuando existe la combinación de foramen oval permeable y tabique interauricular aneurismático. Actualmente, los casos deben ser individualizados y la experiencia en la colocación de los dispositivos mecánicos debe tenerse en cuenta al

Recibido: 3 de febrero 2014

Aceptado: 16 de mayo 2014

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

## Este artículo debe citarse como

González-Patiño MA, Amador-Mena JE, Rodríguez-Weber FL. Foramen oval permeable asociado con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico; controversia en su tratamiento. Experiencia en el Hospital Ángeles Pedregal. Med Int Méx 2014;30:511-519.

considerar que las secuelas después de una enfermedad cerebrovascular ponen en riesgo la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. La elección de la anticoagulación o tratamiento antiagregante debe evaluarse con precaución. El tratamiento del foramen oval permeable debe impulsar mayor debate.

**Palabras clave:** foramen oval permeable, enfermedad vascular cerebral, tratamiento.

## Patent foramen ovale associated to ischemic stroke; controversy on its treatment. Experience at Hospital Angeles Pedregal, Mexico City

### ABSTRACT

**Background:** Up to 40% of ischemic strokes are of cryptogenic origin; these cases have been associated with a patent foramen ovale (PFO, a right to left shunt). This defect is likely to be closed in young patients with or without predisposing comorbidities; the decision as to whether the presence of a PFO should require medical or surgical management has not yet been established.

**Objective:** To question the application of the treatment reported by multicenter studies that affirm that a patent foramen ovale requires surgical treatment vs diary clinical practice.

**Material and method:** An observational, descriptive and retrospective study was conducted from March 2012 through April 2013 with a group of patients diagnosed with a patent foramen ovale at the Hospital Angeles Pedregal in Mexico City. Permeability of the foramen and/or the presence of atrial septal aneurysm (ASA) were confirmed in all patients. Other medical history of importance was looked into (age, sex, blood pressure, comorbidities, and the decision for a surgical or medical management). Thirteen patients were enrolled; 53.8% were admitted after having suffered an ischemic stroke and more than half of them had an associated atrial septal aneurysm. In 76.9% of patients a surgical management was chosen.

**Results:** Thirteen patients were included; mean age was of 48.6 years; only 4 patients were older than 55 years; 15.3% had history of ischemic stroke, thus surgical treatment was decided. In more than half of the sample (53.8%) atrial septal aneurysm was evidenced. In 76.9% surgical treatment was decided with device Amplatzer<sup>®</sup>, without evidence of trans or postsurgery immediate complications. In 11 of the 13 patients their discharge was decided with anti-aggregation. A patient was discharged with factor Xa inhibitor, due to unknown medical preferences, and in 3 patients their discharge was decided only with medical treatment.



**Conclusions:** According to current guidelines, mechanical seal must be done after a second event or when there is the combination of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. Currently, cases should be individualized and the experience in the placement of mechanical devices should be taken into account, considering that sequelae after a cerebrovascular disease puts at risk the functionality and quality of life of patients. Likewise, the choice of anticoagulation or antiplatelete therapy should be evaluated with caution. The management of patent foramen ovale should prompt further debate.

**Key words:** patent foramen ovale, stroke.

## ANTECEDENTES

El término embolia paradójica fue descrito por primera vez en 1877 por Cohnheim<sup>1</sup> para explicar una afección en la que los émbolos de origen venoso entran en la circulación sistémica por un cortocircuito de derecha a izquierda a través de un foramen oval permeable. Diversos estudios efectuados en sujetos vivos y en autopsias lo catalogan como defecto de 1 a 19 mm de diámetro, con magnitudes más grandes en los adultos mayores.<sup>2</sup>

La bibliografía señala que incluso 40% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos no tiene una causa identificable, clasificándolos como criptogénicos, y estos casos se asocian con foramen oval permeable. La prevalencia se reporta de 20 a 26% en la población general, cifra que se incrementa incluso 56% en los pacientes menores de 55 años de edad que tuvieron un accidente cerebrovascular criptogénico.<sup>3</sup> Los eventos isquémicos cerebrales ocurren con proporción mayor en los pacientes de edad avanzada y solamente 3% se reporta en pacientes menores de 40 años, en los que un evento de esta categoría podría dañar de manera importante su funcionalidad.<sup>4</sup>

Este mismo defecto cardíaco se ha relacionado en pacientes que padecen ataques isquémicos

transitorios, en sujetos con migraña y en los buzos que tienen enfermedad por descompresión.<sup>5</sup> La prevalencia disminuye con la edad a 20% en los pacientes mayores de 80 años,<sup>6</sup> lo que representa que sólo 2% de los casos de foramen oval permeable serán sintomáticos en pacientes mayores de 70 años.<sup>7</sup>

El método diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar un foramen oval permeable es el ecocardiograma transesofágico, en el que se observará el cortocircuito de derecha a izquierda. El foramen oval permeable es propenso a ser cerrado en pacientes jóvenes, en los que hay poca o ninguna comorbilidad que predisponga al accidente cerebrovascular; es decir, que se catalogue como criptogénico en primera instancia.<sup>8</sup> La existencia de un foramen oval permeable o de un aneurisma septal auricular, definido como saliente móvil del tejido septum primum en la aurícula, con al menos 10 a 15 mm de magnitud, una excursión septal fásica con al menos 15 mm de longitud que ocurre en algún momento durante el ciclo respiratorio;<sup>9</sup> cortocircuito derecha-izquierda, catalogado como grande, o múltiples episodios cerebrales isquémicos previos potencian el riesgo de recurrencia<sup>7</sup> y son otras razones para su cierre. Algunos estudios correlacionan el tamaño de un foramen oval permeable o la existencia de un

aneurisma septal auricular con mayor riesgo de accidente cerebrovascular inicial o recurrente; sin embargo, otros estudios no pudieron demostrar un aumento de este riesgo.

La decisión de si la existencia del foramen oval permeable debe requerir tratamiento quirúrgico o médico aún no se ha establecido adecuadamente. Un estudio efectuado con 909 pacientes que tenían foramen oval permeable y en los que se observó ictus o accidente isquémico transitorio de tipo criptogénico evidenció que el cierre con un dispositivo no ofrece mayor beneficio que el tratamiento médico, explícitamente para la prevención del accidente cerebrovascular recurrente o del accidente isquémico transitorio.<sup>3</sup>

El tratamiento médico conformado por ácido acetilsalicílico y warfarina reduce el riesgo de ictus en pacientes con foramen oval permeable al mismo nivel que los pacientes sin esta afección,<sup>7</sup> por lo que analizar los antecedentes crónico-degenerativos de cada paciente para realizar esta elección resulta fundamental. Ambos esquemas de tratamiento se han comparado en varios estudios costo-efectividad, en los que se asevera que la prescripción de ácido acetilsalicílico constituye la estrategia terapéutica más viable sin incluir a los pacientes con factores protrombóticos.<sup>10</sup> La administración de los nuevos anticoagulantes orales, como los inhibidores del factor X activado y los inhibidores de trombina, aún no se ha establecido como tratamiento idóneo debido a la poca experiencia que se tiene en estos pacientes. La prescripción de los nuevos anticoagulantes orales puede tener ciertas ventajas en cuanto al control de su efectividad, pero no podemos saber con exactitud qué porcentaje de efectividad es directamente atribuible a este tratamiento; además, la inexistencia de antídotos para su reversión, en caso de requerirlos, actualmente impide su libre administración.

El cierre quirúrgico es una opción menos favorable debido a que el porcentaje de éxito dependerá de las posibilidades tecnológicas del centro médico donde se realice el procedimiento, de la habilidad y experiencia de los médicos, además de los altos costos y de los riesgos perioperatorios conocidos.<sup>11</sup> Los resultados obtenidos en estudios multicéntricos pueden variar considerablemente de los observacionales de tipo retrospectivo, en los que la muestra es menor y la población puede ser más homogénea.<sup>12</sup> En este trabajo se trata de poner en duda la aplicación del tratamiento reportado por los estudios multicéntricos *versus* la práctica clínica cotidiana. Diversos estudios reportan una tasa de recurrencia anual de 0 a 5% de ictus o accidente isquémico transitorio después del cierre del foramen oval permeable con dispositivo.<sup>13</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo-retrospectivo y observacional efectuado con pacientes con diagnóstico de foramen oval permeable, de marzo de 2012 a octubre de 2013 en el Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México. Los pacientes fueron evaluados por médicos internistas, neurólogos y cardiólogos. A todos los pacientes (n=13) se les practicó un ecocardiograma transesofágico como parte de la evaluación y como método confirmatorio con prueba de burbujas (inyección de 10 mL de solución salina agitada, vía IV); se objetivó la permeabilidad del foramen oval o si tenían tabique interauricular aneurismático. Se revisaron los antecedentes de importancia (edad, sexo, presión arterial, comorbilidades, motivo de ingreso) y si se decidió darles tratamiento quirúrgico o médico.

## RESULTADOS

Se incluyeron 13 pacientes; la edad promedio fue de 48.6 años, con sólo cuatro pacientes mayores de 55 años; 30.7% eran hombres (n=4). Como



motivo de ingreso, 53.8% tuvo un accidente cerebrovascular de tipo isquémico y sólo 7.6% tuvo un accidente isquémico transitorio; 23% tenía antecedente de comunicación interauricular tipo ostium secundum y 15.3% ingresó por dolor torácico.

Tres pacientes tenían hipertensión arterial sistémica diagnosticada, con tratamiento médico establecido, y en otro paciente, durante su internamiento, se le diagnosticó hipertensión arterial (presión arterial al ingreso de 170/110 mmHg). El 46.1% de los pacientes tenía antecedente de tabaquismo, con índice tabáquico promedio de 3.85 p/a. Los otros antecedentes comunes reportados fueron dislipidemia, diabetes mellitus e hipotiroidismo; sólo un paciente tenía antecedente de fibrilación auricular recurrente. De los pacientes incluidos, 15.3% tenía antecedente de evento cerebral vascular isquémico y se decidió dar tratamiento quirúrgico. En más de la mitad de la muestra (53.8%) se evidenció aneurisma septal auricular asociado, incluidos los pacientes mencionados. En 76.9% de los pacientes se decidió el tratamiento quirúrgico con colocación de dispositivo tipo Amplatzer®, sin evidencia de ninguna complicación tras o posquirúrgica inmediata. En 11 de los 13 pacientes se decidió su egreso con antiagregación, con base en ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg al día, (en cuatro de estos pacientes se agregó al tratamiento mencionado, clopidogrel 75 mg). En la paciente número 8, con diagnóstico de foramen oval permeable y en la que no se decidió dar tratamiento quirúrgico, se indicó tratamiento con acenocumarina; en esta paciente no se reportaron antecedentes de estados de hipercoagulabilidad o trombosis venosa. Un paciente se egresó con inhibidor del factor Xa, por preferencias médicas desconocidas y en tres pacientes se decidió su egreso únicamente con tratamiento médico (Cuadro 1).

## DISCUSIÓN

El foramen oval permeable se encuentra en 24% de los adultos sanos y en 38% de los pacientes con evento vascular cerebral criptogénico; la población estudiada con enfermedades cerebrovasculares de tipo isquémico asociado con un foramen oval permeable representó 37.5%. Se sabe que en las personas sanas con foramen oval permeable, los eventos embólicos no son más frecuentes que en los controles y, por tanto, lo que modificará la manifestación y evolución de la enfermedad será la prevención primaria; más de la mitad de la población estudiada tenía antecedente de tabaquismo (62.5%), lo que es bien conocido como factor de riesgo mayor de una lesión vascular endotelial. Sin embargo, una vez que se producen los eventos isquémicos, el riesgo de recurrencia es sustancial, por lo que la prevención se convierte en un problema y tema de interés.<sup>7</sup>

El cierre con un dispositivo percutáneo se recomienda a menudo en este tipo de pacientes, pero no se sabe si esta intervención reduce el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente, punto de interés donde los especialistas se cuestionan si es posible dejar al paciente con un foramen oval permeable conocido y un evento vascular cerebral previo sin tratamiento, ya sea médico o quirúrgico, y exponerlo a un posible nuevo evento que lo limite en su calidad de vida.

Existen diversos dispositivos aprobados en Europa y Estados Unidos para el cierre mecánico del foramen oval permeable, los tres más utilizados (CardioSEAL®, Amplatzer® y Cardia-PFO-occluder), con equivalente efectividad, se han usado con más frecuencia en los estudios realizados acerca del tema. Se han reportado recurrencias del evento vascular cerebral especialmente en el primer año, pese al cierre del foramen oval (que en algunas series llega a 3.8% por año);<sup>14</sup> posiblemente esto se relacione con la persistencia

**Cuadro 1.** Pacientes con foramen oval permeable o tabique interauricular aneurismático (Continúa en la siguiente página)

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico de ingreso	Presión arterial sistólica (mmHg)	Presión arterial diastólica (mmHg)	Índice tabáquico	Comorbilidades	ECOTE	Tabique interauricular aneurismático	Tamaño Amplatzer® (mm)	Tratamiento al egreso
1	69	Masc	EVC isquémico	150	80	4.5	Hiperplasia prostática benigna, enfermedad renal crónica (TFG 33), hipertensión arterial sistémica	Foramen oval permeable	ASA	35	AAS 100 mg/copidogrel 75 mg
2	34	Fem	Estudio de comunicación interauricular	100	60	0	Sin antecedentes	Comunicación interauricular tipo ostium secundum de 17 mm		22	AAS 100 mg
3	40	Fem	Estudio de comunicación interauricular	125	85	0.5	Hipertensión arterial sistémica	Comunicación interauricular tipo ostium secundum de 26 mm		21	AAS 100 mg
4	55	Fem	Dolor torácico	120	80	6	Hipotiroidismo, hipertensión arterial sistémica, psoriasis, glaucoma, hipertriglicidemia, fibrilación auricular recurrente	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	35	AAS 100 mg
5	49	Fem	EVC isquémico	100	60	0	EVC, dislipidemia	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	35	AAS 100 mg
6	21	Fem	Estudio de comunicación interauricular	90	70	0.1	Sin antecedentes	Comunicación interauricular tipo ostium secundum de 2.3 mm		24	AAS 100 mg
7	59	Fem	Dolor torácico	140	100	0	Hipotiroidismo, diabetes mellitus 2, hipercolesterolemia, angina estable	Comunicación interauricular tipo ostium secundum de 23 mm		26	AAS 100 mg/copidogrel 75 mg



**Cuadro 1.** Pacientes con foramen oval permeable o tabique interauricular aneurismático (Continuación)

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico de ingreso	Presión arterial sistólica (mmHg)	Presión arterial diastólica (mmHg)	Índice tabáquico	Comorbilidades	ECO TE	Tabique interauricular aneurismático	Tamaño Amplatzer® (mm)	Tratamiento al egreso
8	48	Masc	EVC isquémico	110	70	7	Sin antecedentes	Foramen oval permeable	Sin tabique interauricular aneurismático	Sin tratamiento quirúrgico	Atorvastatina 80 mg, acenocumarina 2 mg
9	60	Masc	EVC isquémico	123	49	0	Diabetes mellitus tipo 2	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	Sin tratamiento quirúrgico	Pradaxar 110 mg
10	31	Fem	Accidente isquémico transitorio	128	80	0	Atleta de alto rendimiento	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	25	AAS 100 mg/copidogrel 75 mg
11	60	Fem	EVC isquémico	110	60	0	Insuficiencia suprarrenal	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	Sin tratamiento quirúrgico	AAS 100 mg
12	53	Fem	EVC isquémico	90	70	5	Infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial sistémica	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	21	ASA 100 mg
13	53	Masc	EVC isquémico	170	110	0	Dislipidemia, hiperuricemia, EVC	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	35	ASA 100 mg/copidogrel 75 mg

ECO TE: ecocardiograma transesofágico; EVC: evento vascular cerebral; TFG: tasa de filtración glomerular; AAS: ácido acetilsalicílico.

del cortocircuito, por lo que es muy importante la experiencia del equipo de hemodinamia y la corroboración del cierre del defecto mediante una prueba de burbujas.

El Subcomité de Normas de Calidad de la Academia Americana de Neurología (AAN) publicó las guías de práctica clínica para el tratamiento de los pacientes con accidente cerebrovascular recurrente, foramen oval permeable y tabique auricular aneurismático; después de una revisión crítica y sistemática de la bibliografía se concluyó que la existencia de un foramen oval permeable no pronostica mayor riesgo de accidente cerebrovascular posterior o la muerte en los pacientes que han padecido un ictus criptogénico y que son tratados únicamente con medicamentos. No se contó con datos suficientes para establecer conclusiones acerca del tratamiento cuando se diagnostica tabique auricular aneurismático de manera aislada. Los resultados con respecto a los pacientes con la combinación de foramen oval permeable y tabique auricular aneurismático fueron inconsistentes debido a que señalan que posiblemente aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular posterior (pero no la muerte) en los pacientes menores de 55 años tratados con medicamentos, por lo que dejan al criterio del médico utilizar dispositivos tipo Amplatzer® en estas situaciones, como fue el caso de un alto porcentaje de nuestra población, en la que se decidió el cierre mecánico del foramen oval permeable.<sup>15</sup>

De acuerdo con la Asociación Americana de Accidentes Cerebrovasculares (ASA) y la Asociación Americana del Corazón (AHA), en los pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio y un foramen oval permeable,<sup>16</sup> el tratamiento antiplaquetario es razonable para prevenir un evento recurrente (clase IIa, nivel B), mientras que los pacientes con estados de hipercoagulabilidad o trombosis venosa deben ser anticoagulados. Además, recomiendan consi-

derar el cierre de un foramen oval permeable en los pacientes con ictus criptogénico recurrente (dos episodios previos), a pesar del tratamiento médico adecuado (clase IIb, nivel C).

## CONCLUSIONES

De acuerdo con las guías actuales, el cierre mecánico debe realizarse posterior a un segundo evento o cuando existe la combinación de foramen oval permeable y tabique auricular aneurismático. Al considerar la mayor prevalencia de este padecimiento en personas jóvenes, en las que las secuelas posteriores a un evento vascular cerebral podrían poner en mayor riesgo la funcionalidad y calidad de vida de estos pacientes, la evidencia señala que la causa es conocida y prevenible.

Asimismo, hay que tomar en cuenta los riesgos de colocar un dispositivo intracardiaco, que podría condicionar consecuencias a corto plazo (perforación cardiaca, infección, sangrado, etcétera) y a largo plazo (alteraciones de la conducción, turbulencia y trombosis), estas condiciones son las que con mayor frecuencia se mencionan como justificación para no colocar dispositivos intracardiacos en pacientes jóvenes.

La coexistencia de foramen oval permeable con tabique auricular aneurismático por sí solo incrementa el riesgo de recurrencia de un evento vascular cerebral en un factor de incluso cinco, por lo que se necesitan estudios controlados, con distribución al azar y a largo plazo para generar guías de práctica clínica que ayuden a los médicos a adoptar una postura más asertiva, en la que se logren establecer las indicaciones precisas del tratamiento médico y mecánico teniendo en cuenta que muchas de las discrepancias se han encontrado por la menor o mayor práctica de colocación de dispositivos mecánicos en los diversos centros de atención.



En la actualidad se debe individualizar cada caso considerando la situación clínica y cardiovascular de los pacientes. Es indispensable valorar la experiencia de cada centro hospitalario para la colocación de dispositivos mecánicos y debe ser un tema que siga en discusión debido a las consecuencias en la calidad de vida de los pacientes, a los que el hecho de tener dos eventos vasculares les podría causar incapacidad funcional o dependencia permanente. Asimismo, la elección de antiagregación (única o doble) o anticoagulación (con inhibidores de la vitamina K, factor Xa o trombina) debe valorarse con cautela, ya que el estado protrombótico por sí solo predispondrá a cualquier persona a tener un evento vascular cerebral y la probabilidad se eleva cuando el paciente tiene un sitio de turbulencia, como un foramen oval con tabique auricular aneurismático.

## REFERENCIAS

- Petty GW, Khandheria BK, Chu CP, Sicks JD, Whisnant JP. Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction. A transesophageal echocardiographic study. *Arch Neurol* 1997;54:819-822.
- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991-999.
- Homma S, Sacco R. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005;112:1063-1072.
- Zimmermann WJ, Heinisch C, Majunke N, Staubach S, et al. Patent foramen ovale closure with the septRx device. *JACC Cardiovascular Interventions* 2010;3:964-967.
- Contreras A, Brenna EJ, Salomone OA, Amuchastegui LM. Prevalencia de foramen oval permeable en pacientes con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio criptogénicos. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:493-495.
- Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *Int J Stroke* 2010;5:92-102.
- Kanaganayagam GS, Malik IS. Modern management of a patent foramen ovale. *J R Soc Med Cardiovasc Dis* 2012;1:19.
- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999;99:1942-1944.
- Arias AM, Masson WM, Bluro IM, Oberti BF, Falconi ML. Análisis de costo-efectividad de estrategias alternativas en el manejo de pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico y foramen oval permeable. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:337-343.
- Jumaa M, Wechsler L. Management of patent foramen ovale and stroke. *Current Treatment Options in Neurology* 2010;12:483-491.
- Kent D, Kitsios G. Percutaneous closure of patent foramen ovale a near-perfect treatment ruined by careful study? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:414-415.
- Kutty S et al. Patent foramen ovale the known and the to be known. *J Am Coll Cardiol* 2012;1665-1671.
- Ceresetto JM. Anticoagulación en pacientes con foramen oval permeable. *Hematología* 2007;1:6-11.
- Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1042-1050.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: cosponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.



## Medición de la hemoglobina glucosilada capilar como tamizaje en diabetes mellitus tipo 2

Edith Alicia Vargas-Contreras<sup>1</sup>  
José Heriberto Gómez-Moreno<sup>1</sup>  
José Manuel Conde-Mercado<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico Internista.

<sup>2</sup> Director médico, profesor titular del Curso Universitario de Especialización en Medicina Interna. Hospital Juárez de México.

### RESUMEN

**Antecedentes:** en 2010 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y el Comité de Expertos en Diabetes incluyeron como prueba diagnóstica adicional la medición de la hemoglobina glucosilada. Su uso se extendió de vigilancia a diagnóstico y tamizaje, se indica como alternativa diagnóstica, sin anteponerse a la glucosa plasmática.

**Objetivo:** determinar la sensibilidad de la medición de la hemoglobina glucosilada con un dispositivo capilar en el tamizaje de diabetes mellitus tipo 2.

**Material y método:** estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional en el que se evaluaron pacientes de 20 a 30 años de edad, con puntuación entre 12 y 14 puntos del cuestionario FINDRISK, a quienes se determinó la hemoglobina glucosilada capilar y venosa.

**Resultados:** se incluyeron 20 sujetos, 7 hombres (35%) y 13 mujeres (65%), la medición de la hemoglobina glucosilada capilar obtuvo una media de  $5.2 \pm 0.1654\%$ , concordancia específica con la determinación venosa de 25%, intervalo de confianza de 95% (IC 95%): -0.210-0.130,  $\chi^2$  de Pearson de 0.628, valor de  $p < 0.492$ .

**Conclusiones:** la medición capilar de la hemoglobina glucosilada tiene igual sensibilidad y especificidad mayor que la determinación venosa, por lo que es una opción para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes a bajo costo, accesible, rápida y cómoda. El uso conjunto de la HbA1c y la prueba Findrisk permite optimizar el diagnóstico de estados tempranos de la enfermedad.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glucosilada capilar, hemoglobina glucosilada venosa, prueba Findrisk.

## Capillary glycosylated hemoglobin measurement as screening in diabetes mellitus type 2

Recibido: 23 de mayo 2014

Aceptado: 29 de julio 2014

**Correspondencia:** Dr. José Manuel Conde Mercado  
Hospital Juárez de México  
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160  
07760 México, DF  
direccionmedica\_hjm@yahoo.com.mx

### ABSTRACT

**Background:** In 2010 American Diabetes Association (ADA) and the Expert Committee on Diabetes included glycated hemoglobin diagnostic test as an additional measurement. Its use widespread from monitoring to diagnostic and screening, stating as a diagnostic alternative, without replacing plasma glucose.

**Este artículo debe citarse como**

Vargas-Contreras EA, Gómez-Moreno JH, Conde-Mercado JM. Medición de la hemoglobina glucosilada capilar como tamizaje en diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx 2014;30:538-545.



**Objective:** To determine the sensitivity of glycosylated hemoglobin measurement through a capillary device in screening of diabetes mellitus type 2.

**Material and method:** A prospective, descriptive and observational study included 20-30-year-old patients, with a Findrisk questionnaire score of 12-14 points, who were submitted to capillary and venous glycosylated hemoglobin determination.

**Results:** Twenty subjects were included, 7 men (35%) and 13 women (65%), measurement of capillary glycosylated hemoglobin had an average of  $5.2 \pm 0.1654\%$ , consistent with venous specific determination of 25%. Confidence interval at 95% (95% CI) between -0.210 to 0.130,  $\chi^2$  0.628,  $p < 0.492$ .

**Conclusions:** Capillary measuring of glycosylated hemoglobin had a higher specificity and equal sensitivity than those of venous determination; thus, it is an option for the diagnosis and monitoring of patients at low cost, affordable, quick and comfortable. The combination of HbA1c and Findrisk test optimizes the early diagnosis of disease states.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, capillary glycosylated hemoglobin, venous glycosylated hemoglobin, Findrisk test.

## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica que se distingue por hiperglucemia con alteración en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, debida a múltiples causas.<sup>1-3</sup>

La diabetes mellitus tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se distinguen por resistencia a la insulina en grados variables, defecto en la secreción de esa hormona y mayor producción de glucosa. Representa 90% de los casos.<sup>4,5</sup>

En 2012 el Instituto Nacional de Salud Pública presentó los resultados obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). En ese informe se identificó que 9.2% de los adultos en México habían recibido un diagnóstico de diabetes.<sup>6</sup> En México existen alrededor de

3,500,000 sujetos no diagnosticados y el incremento anual esperado es de 323,000 pacientes.<sup>2</sup>

Para el año 2030 se pronostica un aumento en la incidencia global, aproximadamente 39.9 millones de casos,<sup>2</sup> con ascenso en la posición de mortalidad, que posiblemente la ubicará como séptima causa mundial de muerte.<sup>3</sup>

Han transcurrido 56 años desde que Huisman y Meyering (en 1958) identificaron a la hemoglobina glucosilada a través de un método cromatográfico; sin embargo, su relación con la diabetes mellitus la describieron en 1969 Samuel Rahbar y colaboradores, quienes asociaron la elevación de la glucoproteína con la enfermedad.

En la actualidad sabemos que existen tres tipos de hemoglobina glucosilada (A1a, A1b y A1c) y dos subtipos (A1a1, A1a2), mismos que se dife-

rencian por electroforesis. Estas hemoglobinas son fracciones menores de la hemoglobina A, que constituye 97% en los humanos.<sup>7,8</sup>

La hemoglobina A1c representa 3 a 6% de la hemoglobina total en los individuos sanos,<sup>8</sup> es la más abundante, estable y directamente proporcional a la concentración de glucosa plasmática en los eritrocitos a lo largo de 120 días. Su formación se debe a una reacción no enzimática e irreversible entre la glucosa y una valina del grupo amino terminal en la cadena beta de la hemoglobina, por lo que también es conocida como  $\beta$ N-1-deoxyfructosil-hemoglobina.<sup>9</sup> De manera fisiológica aumenta 0.1% por década a partir de los 30 años de edad.<sup>7</sup>

Durante dos décadas la medición de la glucosa plasmática (curva de tolerancia, ayuno, azar) se utilizó como criterio diagnóstico de diabetes. En 2010 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y el Comité de Expertos en Diabetes incluyeron como prueba diagnóstica adicional la medición de la hemoglobina glucosilada (HbA1c),<sup>10</sup> debido a los hallazgos obtenidos en los estudios Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) y Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS), que demostraron la alta sensibilidad de la hemoglobina glucosilada como marcador de control glucémico,<sup>7,10</sup> con reducción estadísticamente significativa de las complicaciones microvasculares cuando se alcanzan concentraciones  $\leq 7\%$ .<sup>11,12</sup> La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) validó esta decisión en 2011,<sup>13</sup> por lo que en la actualidad se cuenta con cuatro criterios para establecer el diagnóstico de diabetes mellitus:

- Glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dL (7 mmol/L), o
- Glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) dos horas posteriores a la administración de 75 g de glucosa anhidra o

- Síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, polifagia o pérdida inexplicable de peso) de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, más glucosa plasmática casual (al azar)  $\geq 200$  mg/dL o
- HbA1C  $\geq 6.5\%$  determinada con una metodología estandarizada y trazable.<sup>10,13,14</sup>

Durante años, una de las principales preocupaciones en torno a la utilización de la HbA1c fue su escasa estandarización, lo que ocasionó gran confusión acerca de su uso para fines diagnósticos. Por ello, una consideración importante es que la determinación de la hemoglobina glucosilada debe realizarse con un método certificado por el Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina Glucosilada de Estados Unidos y estandarizado de acuerdo con el Estudio Control y Complicaciones de la Diabetes, lo que permite reducir las variaciones entre laboratorios.<sup>14</sup>

La cuantificación de la hemoglobina glucosilada se ha extendido de monitoreo a diagnóstico y tamizaje; se indica como alternativa diagnóstica sin anteponerse a la glucosa plasmática. Al respecto, se han establecido ventajas indudables para su realización, que podrían influir en la evaluación de sujetos cuando se pretende un contexto global.

Su medición se ha equiparado con la de glucosa en ayunas y picos posprandiales, con la ventaja de poder realizarse en un único momento, lo que la diferencia como herramienta en estados de cronicidad.

Las concentraciones de HbA1c tienen más capacidad de análisis que la glucosa plasmática, por lo que no se ven alteradas con la ausencia de ayuno, fase posabsortiva, periodos de estrés, ejercicio, ingesta calórica y trastornos agudos.<sup>15,16</sup> Un inconveniente del uso de hemoglobina glucosilada es el costo de la prueba.<sup>17</sup>



La variabilidad biológica influye con la susceptibilidad individual a la glicación, considerada por algunos autores un beneficio adicional que proporciona la evaluación de la HbA1c, con fluctuación analítica de 2% contra 5 a 10% de la glucosa en ayunas. Este hallazgo confirma por qué un índice de glucosilación elevado se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con riesgo de retinopatía y nefropatía a pesar de contar con adecuado control glucémico en ayuno.<sup>18</sup>

Posee mínima variabilidad intraindividual (< 2%) con respecto a la glucosa plasmática (5%) o curva de tolerancia a la glucosa que puede alcanzar 17%.<sup>17</sup>

Algunas escalas, como la finlandesa Findrisk, han sido de gran utilidad al momento de realizar la detección de diabetes en población previamente sana, al incluir factores de riesgo en los ocho puntos que la conforman, lo que permite identificar tempranamente a las personas con riesgo elevado.<sup>19</sup> La combinación de la escala y la medición de la hemoglobina glucosilada aumenta la sensibilidad en el diagnóstico de diabetes mellitus.

La introducción de dispositivos portátiles para la medición de la hemoglobina glucosilada en 1990 fue una innovación que ha facilitado el control glucémico en los pacientes y permitido la toma de decisiones por parte del clínico de manera inmediata. La primera generación de estos dispositivos ofrecía resultados después de 10 minutos de la punción venosa o capilar, pero resultaba sumamente costosa y con poca disponibilidad.<sup>20</sup> En 2005, A1cNow<sup>®</sup> fue aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) después de demostrar amplia precisión poscomercialización, con rendimiento general comparable con el de los laboratorios de referencia. Más tarde obtuvo la certificación del Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina Glucosilada de Estados Unidos.<sup>21,22</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar la sensibilidad de la medición de la hemoglobina glucosilada a través de un dispositivo capilar en el tamizaje de diabetes mellitus tipo 2.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional, realizado en la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México, del 1 de noviembre de 2012 al 28 de febrero de 2013. Se aplicó el cuestionario Findrisk a pacientes de 20 a 30 años de edad. Se seleccionaron los pacientes con puntuación entre 12 y 14 puntos; la evaluación se complementó con estudios paraclínicos para descartar enfermedad metabólica (perfil de lípidos, biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos). La toma de la hemoglobina glucosilada se hizo en un mismo acto con las siguientes características para las mediciones venosa y capilar:

*Venosa:* con antisepsia se realiza una punción en la región anterior del antebrazo derecho, se obtienen 5 mL de sangre venosa (recolección en un tubo al vacío tapón morado, con EDTA-K<sub>2</sub>), se procesa por método de cromatografía de líquidos de alta resolución, en un laboratorio externo estandarizado por el Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina Glucosilada de Estados Unidos.

*Capilar:* se punciona el pulpejo anular izquierdo, previa antisepsia; se obtiene una muestra de 5 mL de sangre, que se analiza en un dispositivo A1C Now+ Bayer<sup>®</sup> por el método HPLC Tosoh 2.2 (TosohBioscience) durante cinco minutos, el resultado se registra en la cédula de investigación. Ambos resultados se expresan en porcentajes.

Pasos de la medición capilar:

*Paso 1: obtención de la muestra capilar:* punción del pulpejo anular izquierdo por medio de una lanceta (previa antisepsia con alcohol metílico 96°). Recolección de la muestra con un recolector de sangre (5 mL).

*Paso 2: procesamiento de la muestra:* se introduce el colector en el cuerpo del muestreador (contiene 0.37 mL de solución detergente amortiguada con ferricianuro), se agita ocho veces y se coloca sobre una superficie plana de manera vertical durante dos minutos. Se coloca el cartucho de prueba (anticuerpos contra HbA1c, antígeno conjugado ligado a anticuerpo y membranas) en el monitor hasta escuchar “click”, se corrobora que los códigos del monitor y del cartucho coincidan, aparecerá el encabezado WAIT. Se remueve la base del muestreador y se introduce en el cartucho (cuando aparezca la leyenda SSMPL), se presiona con firmeza y se retira rápidamente en sentido de las manecillas del reloj.

*Paso 3: obtención de resultados:* al retirar el muestreador aparecerá la palabra “RUN”, esto indica el comienzo del análisis. Inmediatamente se iniciará la cuenta regresiva de 5:00 minutos. Aparecerá “QCOK”, lo que indica que la prueba ha finalizado. Se mostrará el resultado expresado en porcentaje durante 60 minutos o hasta que se inserte el siguiente cartucho de prueba.

**Análisis estadístico**

La información recopilada se plasmó en una hoja diseñada específicamente para este estudio y los datos obtenidos se evaluaron por medio del paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 23.0 para Mac.

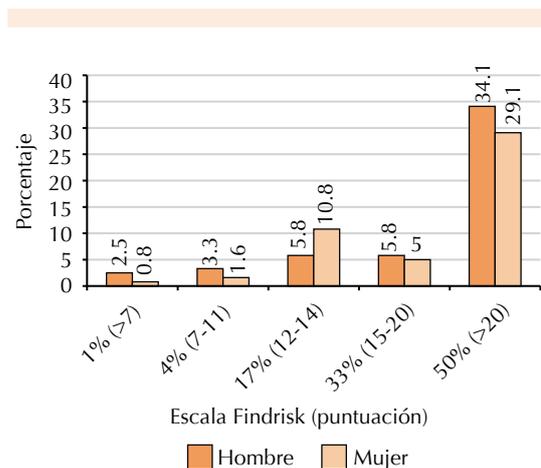
**RESULTADOS**

Se aplicó la escala Findrisk a pacientes no diabéticos que acudieron a la consulta externa

del servicio de Medicina Interna. Se realizaron 120 encuestas, 52% de los entrevistados eran hombres. Los resultados obtenidos de la escala fueron: 64.1% tenía 50% de probabilidad de padecer diabetes mellitus tipo 2 a 10 años, 16.6% podría padecerla en 17% y únicamente 3.3% tenía 1% de riesgo de padecerla (Figura 1).

Esta muestra corresponde a los pacientes que obtuvieron una puntuación de 12 a 14 en la encuesta Findrisk. Se incluyeron 20 sujetos, 7 hombres (35%) y 13 mujeres (65%), de 20 a 30 años de edad, con media de 27 ± 1.6 años y moda de 25. Todos los pacientes evaluados (n=20) refirieron tener un familiar de primera línea con diagnóstico previo de diabetes mellitus, 16 personas (80%) mencionaron no realizar ningún tipo de actividad física; 19 sujetos (95%) llevaban una dieta poco equilibrada. Los parámetros con mayor variabilidad fueron la circunferencia de la cintura y el índice de masa corporal.

La media de la circunferencia de la cintura en los hombres fue de 99 centímetros (límites: 96 y 104) y la media del índice de masa corporal fue de 25.9 (límites: 25.2 y 27.6). En las mujeres



**Figura 1.** Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 a 10 años.



la media de la circunferencia de la cintura fue de 82 centímetros (límites: 81 y 94). La media del índice de masa corporal fue de 26.1 (límites: 25.4 y 26.9).

La media de la medición de la hemoglobina glucosilada capilar fue de  $5.2 \pm 0.1654\%$ , moda 5.1%, límites: 5 y 5.7%, intervalo 0.7. La determinación venosa de la hemoglobina glucosilada obtuvo los siguientes resultados: media  $5.1 \pm 0.3747\%$ , moda 5.4%, límites: 4 y 5.8%, intervalo 1.7.

La concordancia específica entre ambas determinaciones (capilar y venosa) fue de 25%, intervalo de confianza de 95% (IC 95%) entre -0.210 y 0.130,  $\chi^2$  de Pearson de 0.628, valor  $p < 0.492$  (Figura 2).

Se estableció el diagnóstico de prediabetes en 10% ( $n=2$ ) de la población estudiada, con correlación absoluta de 50% entre las distintas mediciones.

La sensibilidad de la hemoglobina glucosilada capilar fue de 50% con especificidad de 95%, mientras que la medición venosa obtuvo

sensibilidad y especificidad de 50 y 90%, respectivamente.

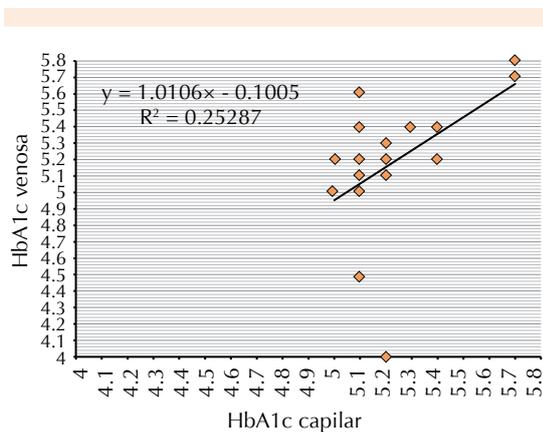
El costo de cada prueba venosa fue de 249.00 pesos, mientras que la detección capilar generó un importe individual de 160.00 pesos, lo que representa 35.7% menos (89 pesos).

## DISCUSIÓN

Los factores de riesgo evaluados por la escala concuerdan con la existencia consistente y no modificable de los factores genéticos; expresan como detonante de diabetes, el sobrepeso y el aumento en la circunferencia de la cintura.<sup>1,2,18</sup>

Encontramos mayor variabilidad en el índice de masa corporal en los hombres (mínimo de 25.2 y máximo de 27.6); sin embargo, las mujeres tuvieron una media superior (26.9 centímetros). Los límites obtenidos de la circunferencia abdominal en hombres fueron más limitados y con una media (99 centímetros) superior a la de las mujeres (82 cm), lo que coincide con la distribución de grasa visceral en la población de uno y otro sexo y la creciente tendencia al sobrepeso u obesidad como principal factor modificable de diabetes mellitus.<sup>6,23</sup>

La combinación del cuestionario finlandés con la medición de la hemoglobina glucosilada es una estrategia de cribado que potencializa el diagnóstico de diabetes en población sana, lo que optimiza la sensibilidad en su detección. Martín y colaboradores lo demostraron al realizar determinaciones de HbA1c y curva de tolerancia a la glucosa a pacientes cuya aplicación de la escala los situaba en riesgo; los resultados mostraron estados metabólicos precursores, como la prediabetes.<sup>24</sup> Resultados semejantes se encontraron en nuestro estudio, en el que se diagnosticó a 10% ( $n=10$ ) de los sujetos en estado de prediabetes (HbA1c 5.7%), con concordancia global superior a la específica entre pruebas (50%).



**Figura 2.** Correlación entre las determinaciones de hemoglobina glucosilada.

La diferencia en costo fue significativa, porque la determinación venosa genera un gasto 35.7% mayor que la capilar.

La concordancia específica entre hemoglobina glucosilada capilar y venosa en el diagnóstico de diabetes mellitus es de 25% ( $p < 0.492$ ), este hallazgo subestima el diagnóstico 5% con respecto a la bibliografía internacional.<sup>25</sup>

La determinación de la hemoglobina glucosilada capilar posee la misma sensibilidad que la determinación venosa y tiene especificidad superior en 5%. Los estudios clínicos internacionales aprueban la elevada especificidad y mediana sensibilidad de la medición de la HbA1c, esto con la finalidad de evitar resultados falsos positivos.<sup>17</sup>

La combinación de la HbA1c y la escala Findrisk permite optimizar el diagnóstico de estados tempranos de la enfermedad, lo que favorece la detección temprana de prediabetes en sujetos asintomáticos en riesgo moderado y modifica su evolución y pronóstico.

El problema sanitario que representa la diabetes mellitus tipo 2 obliga al personal de salud a buscar activamente nuevos casos de manera anticipada a las complicaciones microvasculares.

Poder medir un fenómeno biológico, como la glicación de hemoglobina, y traducirlo por medio de un parámetro bioquímico a la repercusión clínica proporciona al personal de salud información valiosa para la toma de decisiones.

En todo el mundo 45% de los pacientes con diabetes ignoran su padecimiento.<sup>2</sup> El tamizaje en población expuesta favorece la detección de diabetes mellitus y permite establecer medidas preventivas para retardar la aparición de complicaciones.

Los valores obtenidos en cuanto a sensibilidad y especificidad nos limitan para considerar a la prueba patrón de referencia. No se descarta la posibilidad de desarrollar una única herramienta con alta sensibilidad y bajo costo para el tratamiento global de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:S14-S80.
2. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. *Revista de la ALAD* 2013;1-142.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Diabetes. Nota descriptiva núm. 312, Septiembre 2012.
4. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, et al. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 18ª ed. México: McGraw-Hill, 2012;2968-2970.
5. Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:S81-S90.
6. Hernández M, Gutiérrez JP. Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control. Instituto de Nacional Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012.
7. Álvarez SE, González CT, Cabrera RE, Conesa GA y col. Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones. *Revista Cubana de Endocrinología* 2009;20:141-151.
8. Pérez PI, Rodríguez WFL, Díaz GEJ, Cabrera JR. Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada. *Med Int Méx* 2009;25:202-209.
9. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M. Biological variability of glycated hemoglobin. *Clinica Chimica Acta* 2010;411:1606-1610.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010;33:S11-S61.
11. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. *Diabetes Care* 1987;10:1-19.
12. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
13. YehudaHandelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan. *Endocr Pract* 2011;17:1-53.
14. Zamudio VJ. Diagnóstico de diabetes con hemoglobina glicosilada. *Rev Eviden Invest Clin* 2010;3:58-60.



15. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:e61-e99.
16. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c". *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1081-1082.
17. Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care* 2011;34:S184-S190.
18. Braga F, Dolci A, Montagnana M, Pagani F, et al. Reevaluation of biological variation of glycosylated hemoglobin (HbA1c) using an accurately designed protocol and an assay traceable to the IFCC reference system. *Clin Chim Acta* 2011;412:1412-1416.
19. Programme for the Prevention of Type 2 Diabetes in Finland 2003-2010. Finnish Diabetes Association.
20. Mattewal A, Aldasouqi S, Solomon D, Gossain V, Koller A. A1cNow® InView™: A new simple method for office-based glycohemoglobin measurement. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1:880-884.
21. Carter AW. An analysis of the assessment of glycosylated hemoglobin using A1cNow+™ point-of-care device compared to central laboratory testing—an important addition to pharmacist-managed diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:828-830.
22. Bode BW, Irvin BE, Pierce JA, Allen M, Clark A. Advances in hemoglobin A1c point of care technology. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1:405-411.
23. Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, Jorgensen ME, et al. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care* 2010;33:580-582.
24. Martin E, Ruf E, Landgraf R, Hauner H, et al. FINDRISK questionnaire combined with HbA1c testing as a potential screening strategy for undiagnosed diabetes in a healthy population. *Horm Metab Res* 2011;43:782-787.
25. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, et al. Utility of glycosylated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1-4.



# Farmacovigilancia: principales grupos terapéuticos causantes de efectos adversos en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

Brianda González-Jiménez<sup>1</sup>  
Laura Olivia Estrada-Hernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pasante de licenciatura de Químico Farmacobiólogo, UNAM.

<sup>2</sup> Internista infectólogo. Responsable institucional de Farmacovigilancia, Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE.

## RESUMEN

**Antecedentes:** para que un medicamento pueda salir al mercado debe garantizar su seguridad y eficacia en estudios preclínicos y clínicos; en estos últimos se utilizan humanos como modelos de investigación para identificar, entre otros aspectos, reacciones adversas al medicamento. La desventaja de estos estudios es la cantidad de población utilizada frente a la población que recibirá el medicamento. Garantizar la eficacia-seguridad de un fármaco es una tarea fundamental que debe observarse desde los ensayos en su periodo de investigación hasta el tiempo indefinido en que el medicamento permanezca en el mercado.

**Objetivos:** detectar, notificar, registrar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos para determinar la frecuencia, algunos factores de predisposición y los grupos terapéuticos más frecuentes como causantes de reacciones adversas.

**Material y método:** estudio retrospectivo efectuado con base en la recopilación de la información pertinente para destacar los principales grupos terapéuticos y los factores de predisposición (género y edad) en los pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. La codificación de las reacciones adversas se hizo de acuerdo con lo sugerido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, que consiste en cinco campos. Se recopilaron las notificaciones para extraer la información de los grupos terapéuticos, número de casos de reacciones adversas y los medicamentos que provocaron éstas.

**Resultados:** los grupos terapéuticos más destacados en causar reacciones adversas fueron los antibióticos, seguidos por los antirretrovirales y los analgésicos. El género masculino tuvo mayor número de reacciones adversas; el promedio de edad de la población estudiada fue de 30 a 59 años.

**Conclusiones:** mediante la evaluación de notificaciones de reacciones adversas a los medicamentos se detectaron los principales grupos terapéuticos en causar estas reacciones: antibióticos, antirretrovirales y analgésicos, con lo que se contribuye a que los profesionales de la salud y los pacientes controlen adecuadamente la administración de los medicamentos.

**Palabras clave:** farmacovigilancia, reacciones adversas, factores de predisposición.

Recibido: 9 de marzo 2014

Aceptado: 22 de mayo 2013

**Correspondencia:** Dra. Laura Olivia Estrada Hernández  
aspirinamed@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como**

González-Jiménez B, Estrada-Hernández LO. Farmacovigilancia: principales grupos terapéuticos causantes de efectos adversos en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Med Int Méx 2014;30:520-530.



## Pharmacovigilance: Main therapeutic groups causing adverse reactions in patients attending to Regional Hospital Lic. Adolfo Lopez Mateos, Mexico City

### ABSTRACT

**Background:** In order for a drug to be approved it must assure its secure and efficacy, by preclinical and clinical trials; the last ones involve human models with the aim to identify, among others, adverse drug reactions. One important limitation of these trials is its population size, compared with population size that actually is going to take the drug.

**Objectives:** To detect, notify, register and assess adverse drug reactions in order to determine the frequency, some predisposing factors and most frequent therapeutic groups as causal of adverse reactions.

**Material and method:** A retrospective study was performed using pharmacovigilance and collected relevant information in order to identify major therapeutic groups, as well as predisposing factors (gender and age) in patients attending to Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos, Mexico City. Codification of adverse reactions was made according to suggested by National Center of Pharmacovigilance, consisting of five fields. Notifications were compiled to extract information of therapeutic groups, number of cases of adverse reactions and drugs causing them.

**Results:** Main therapeutic groups were antibiotics, antiretroviral and analgesic drugs. Male gender showed the highest number of adverse drug reactions; mean age of studied population was of 30-39 years.

**Conclusions:** By assessing notifications of adverse reactions to drugs the main therapeutic groups causing these reactions were detected: antibiotic, antiretroviral and analgesic; thus, this study contributes to health professionals and patients to control properly the administration of drugs.

**Key words:** pharmacovigilance, adverse reactions, predisposing factors.

### ANTECEDENTES

Los medicamentos son insumos de primer orden para la atención de la salud. Antes de la comercialización de un medicamento, éste es sometido a pruebas de validación y de evaluación de seguridad mediante investigaciones preclínicas y clínicas. En las investigaciones preclínicas se

administra la sustancia en estudio a diferentes animales de experimentación, durante un lapso prolongado, bajo condiciones estandarizadas, y se evalúan los posibles daños histopatológicos, fisiológicos y bioquímicos, entre otros. Si se supera esta etapa, se pasa a la investigación clínica, que realiza un estudio en humanos y comprende cuatro fases cuidadosamente planeadas; las tres

primeras se realizan antes de la comercialización y la cuarta se inicia cuando el fármaco es aprobado para ser administrado en terapéutica. La desventaja de estos estudios es que se realizan con una población menor, en comparación con la población que recibirá el medicamento por un corto, mediano o largo plazo.

Garantizar la eficacia-seguridad de un fármaco es una tarea fundamental que debe observarse desde los ensayos en su periodo de investigación hasta el tiempo indefinido en que el medicamento permanezca en el mercado. Por ello es importante notificar las reacciones adversas, que está entre las tareas de farmacovigilancia, y es auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La Organización Mundial de la Salud define a las reacciones adversas de medicamentos como “la respuesta que es nociva e indeseable y que ocurre a dosis normalmente administradas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica”; y a la farmacovigilancia como “la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos”.

Un profesional de la salud tiene un perfil relacionado con las ciencias químicas, médicas o farmacéuticas, con título o certificado de especialización, legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, y ejerce actividades profesionales para proveer cuidados a la salud en los humanos. Tiene la obligación de conocer el riesgo que puede tener un medicamento para que se manifieste una reacción adversa, así como saber la gravedad de ésta, porque las reacciones adversas dependerán del tipo del paciente y del medicamento que se administre.

Los factores de riesgo de manifestar una reacción adversa al medicamento se clasifican en dos:

los relacionados con el fármaco, como la vía de administración parenteral, dosis elevadas, largo periodo de tratamiento, ingestión simultánea de varios medicamentos, o polifarmacia; y los relacionados con el paciente, como edad, insuficiencia renal, estados patológicos, factores genéticos, antecedentes de reacciones adversas a los medicamentos, género e historial general de alergias, así como otras enfermedades.

El objetivo de este artículo es detectar, registrar, notificar y evaluar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos para determinar la frecuencia, algunos factores de predisposición, como la edad y el género, y los grupos terapéuticos con mayor incidencia en pacientes atendidos en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado con la información reunida en una base de datos espejo facilitada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) (Anexo 1). Se evaluaron 286 notificaciones de todas las sospechas, eventos y reacciones adversas en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, en un periodo de 12 meses (de enero de 2013 a diciembre de 2013). Una vez que se realizó el llenado del formato en la base de datos se verificó que los datos contenidos fueran correctos (dosis, vías de administración, fechas de tratamiento y de reacción, manifestación clínica, medicamento no caducado, entre otros).

La codificación de las reacciones adversas se realizó de acuerdo con lo sugerido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, que consiste en cinco campos (Anexo 2). De acuerdo con lo establecido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, aparte de realizar una evaluación, se debe indicar la calidad de la información, gravedad y relación causal de la notificación, que

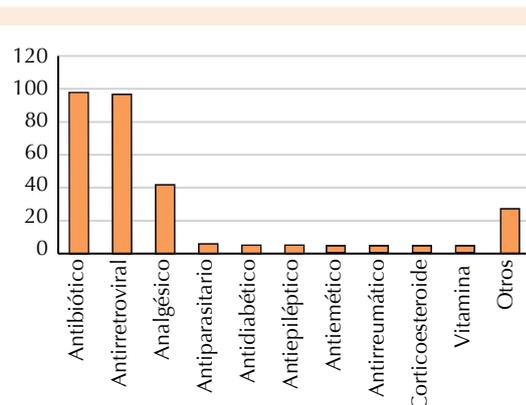
puede obtenerse por medio de la aplicación de las categorías probabilísticas de la Organización Mundial de la Salud o mediante la aplicación del algoritmo de naranjo (Anexo 2).

Se recopilaron todas las notificaciones para extraer información pertinente, como grupos terapéuticos y, a su vez, analizar cuál de éstos tuvo mayor número de casos de reacciones adversas, y de cada uno de ellos, cuáles fueron los medicamentos que provocaron más reacciones adversas. También se analizó la distribución por género y por edad en que se manifestaron estas reacciones a fin de evaluar algunos factores de predisposición.

## RESULTADOS

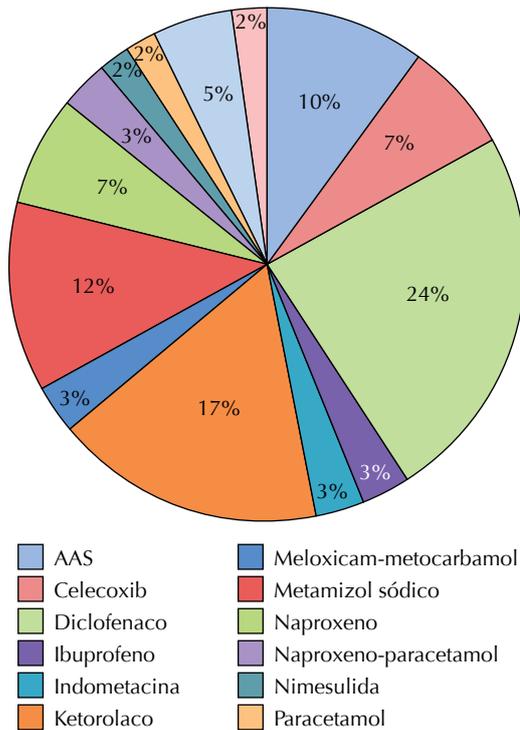
Un problema al que se enfrenta actualmente el Centro Nacional de Farmacovigilancia es la falta de calidad en la información proporcionada en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, lo que en gran medida dificulta establecer una relación causal entre el medicamento sospechoso y la manifestación clínica. Conscientes de ello, recopilamos la mayor información posible con la finalidad de mejorar la calidad de la información contenida en la notificación y con ello procurar la salud de la población mexicana que requiere medicamentos, mediante una farmacovigilancia efectiva que garantice el beneficio-riesgo de éstos. De las 286 notificaciones obtenidas en un periodo de 12 meses (enero de 2013 a diciembre de 2013), 205 tuvieron grado 3 de información, 73 tuvieron grado 2 y 8 grado 1.

En la Figura 1 se observa que los principales grupos terapéuticos en causar reacciones adversas fueron los antibióticos, seguidos de los antirretrovirales y por último los analgésicos. Esto se debe a la gran prescripción que tienen en el ámbito hospitalario. A continuación se analiza cada uno.



**Figura 1.** Grupos terapéuticos causantes de eventos adversos. El apartado de otros incluye los grupos terapéuticos que en todo el periodo de evaluación sólo causaron un evento adverso, agente gastrointestinal, anticuerpo monoclonal, antidiarreico, antigotoso, antihistamínico, antimicótico, antitussivo, entre otros.

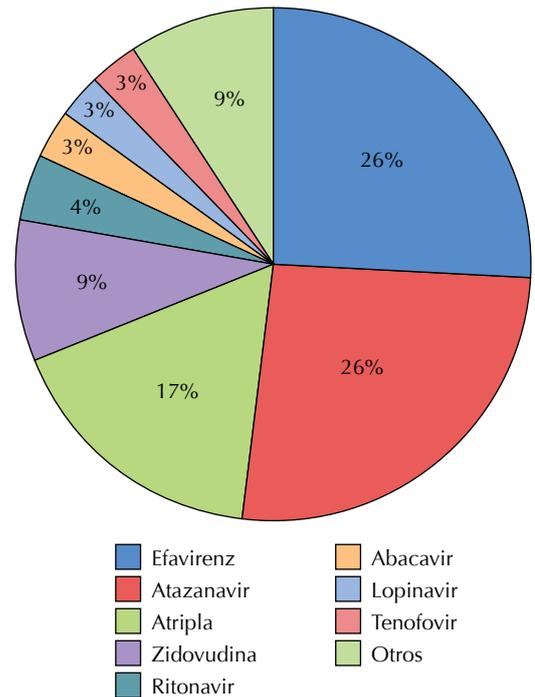
Los analgésicos reducen o alivian distintos tipos de dolores causados por factores traumáticos, inflamatorios o que causen isquemia o necrosis. Existen diferentes tipos de analgésicos para aliviar el dolor o la inflamación, pero éstos también pueden generar reacciones adversas, mismas que dependerán de la respuesta de cada persona ante el fármaco. En la Figura 2 se observan los analgésicos prescritos por los médicos o por los pacientes, de los que destaca, en primer lugar, diclofenaco, seguido de ketorolaco, metamisol sódico, ácido acetilsalicílico, naproxeno y celecoxib. Estos analgésicos son los más administrados debido a que están disponibles en el cuadro básico de medicamentos del ISSSTE; sin embargo, al ser los más comunes, los pacientes pueden adquirirlos en cualquier farmacia sin necesidad de receta médica, lo que propicia la aparición de reacciones adversas. Ante esto, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), a través de un comunicado urgente emitido el 21 de octubre de 2013, advirtió a los médicos acerca de la probable relación entre los antiinflamatorios



**Figura 2.** Analgésicos reportados en las evaluaciones. AAA: ácido acetilsalicílico.

no esteroides (AINEs) y el incremento de riesgo cardiovascular, por lo que emitirá una indicación en la que restringirá la prescripción de estos medicamentos, que hasta ahora son de venta libre, a la presentación de una receta médica en la que se indique la administración del analgésico por periodos no mayores a 10 días.

En cuanto a los antirretrovirales (Figura 3), es de suma importancia la vigilancia de las reacciones adversas que éstos pueden provocar, debido a que es una de las condiciones por las que se cambian los esquemas de tratamiento y por la que se observa un escaso apego al tratamiento por parte de los pacientes. Los antirretrovirales más prescritos y que por consiguiente causan mayor número de reacciones adversas son: efavirenz, atazanavir, Atripla®



**Figura 3.** Antirretrovirales que provocaron reacciones adversas.

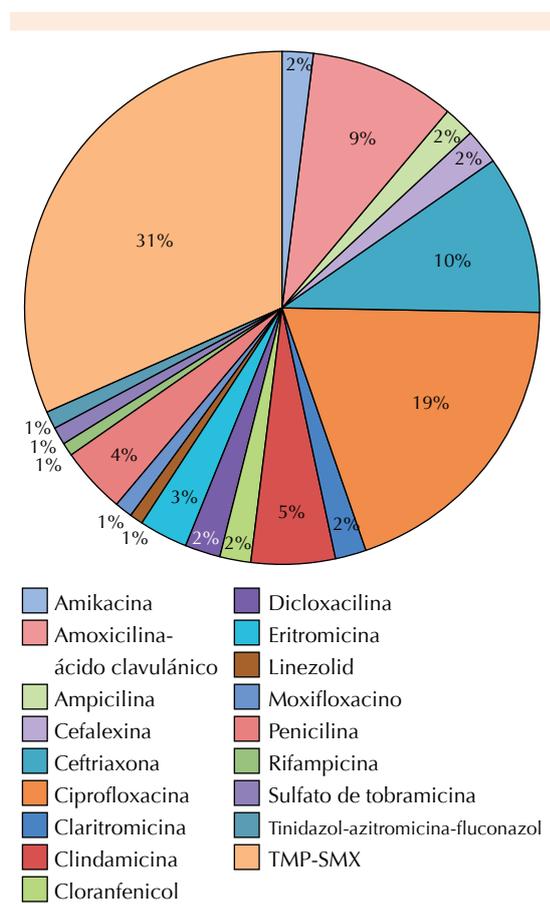
(efavirenz, emtricitabina y tenofovir) y zidovudina, prescritos como primer tratamiento antirretroviral. De las 286 notificaciones, 97 pertenecieron a este grupo terapéutico; de éstas, 91 correspondieron al género masculino; esto puede atribuirse a la práctica sexual entre homosexuales masculinos.

Las reacciones adversas que incluyen la ineficacia del medicamento, en este caso de los antimicrobianos, es una de las consecuencias de la administración irracional de los medicamentos y supone una grave amenaza para la seguridad sanitaria mundial. Prescribir racionalmente los medicamentos significa que los pacientes reciban los fármacos apropiados para sus necesidades clínicas, a dosis ajustadas a su situación



particular, durante un periodo adecuado y con el mínimo costo posible para ellos y para la comunidad. La administración clínicamente inapropiada o económicamente ineficiente de los medicamentos supone un problema muy grave en todo el mundo, se estima que más de la mitad de todos los fármacos se prescriben, dispensan o venden de manera inapropiada.

Como se aprecia en la Figura 4, existe una amplia gama de antibióticos que prescribe el profesional de la salud; desde hace sólo dos años los antibióticos únicamente se pueden vender con receta médica, a fin de prevenir la



**Figura 4.** Antibióticos reportados en las notificaciones. TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

mala administración de estos medicamentos y de evitar daños al ecosistema. De las 286 notificaciones, 96 pertenecen a este grupo terapéutico y aún es una cifra considerable; ahora lo que sigue es actualizar al profesional de la salud para que prescriba adecuadamente los antibióticos. Los que causaron más reacciones fueron: trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), ciprofloxacino, ceftriaxona y amoxicilina-ácido clavulánico.

El género masculino tuvo más reacciones adversas y este aumento se debe a la administración de antirretrovirales que puede atribuirse a que es el género más afectado por la pandemia del VIH-SIDA y, por tanto, el que más consume estos medicamentos. Al omitir este grupo terapéutico y sólo considerar el resto de las notificaciones, es decir, 189 de 286, 128 correspondieron al género femenino y sólo 61 al masculino. En este caso, el hecho de que el género femenino tenga mayor susceptibilidad a las reacciones adversas puede deberse a la cantidad de tejido adiposo y a la mayor cantidad de hormonas en las mujeres en comparación con los varones; incluso, al consumo de hormonas.

Otro factor de predisposición además del género es la edad. Como se muestra en la Figura 5, las reacciones adversas pueden aparecer a cualquier edad; sin embargo, las edades en las que ocurrió mayor número de reacciones adversas fueron de 30 a 59 años. En el caso de los pacientes geriátricos las reacciones adversas a medicamentos se atribuyen a que las enzimas hepáticas y sus vías metabólicas son deficientes, incluso por la misma edad. El resto de la población está influido por los efectos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento.

### CONCLUSIONES

Con base en la evaluación de notificaciones de reacciones adversas a los medicamentos, de-

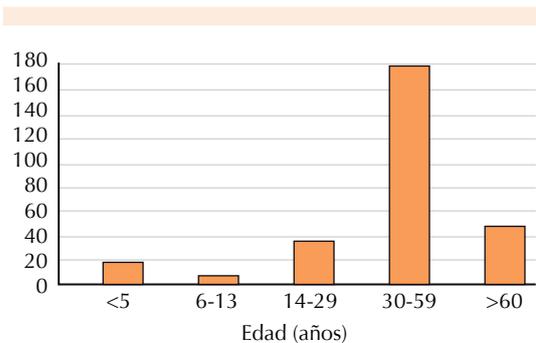


Figura 5. Distribución por grupos de edad.

tectamos los principales grupos terapéuticos en causar estas reacciones, así como la frecuencia y los factores de predisposición, con lo que contribuimos a que los profesionales de la salud y los pacientes controlen adecuadamente la administración de los medicamentos.

El servicio de Farmacovigilancia es una parte esencial en la práctica clínica de un hospital debido a que incrementa el nivel de atención y, por ende, la calidad de vida del paciente. Asimismo, apoya la prescripción racional de medicamentos, con lo que se previenen las reacciones adversas por la administración inmoderada o inapropiada de éstos.

Además, los problemas relacionados con los medicamentos implican para la sociedad costos muy altos en salud pública. Todos los esfuerzos que se hagan para disminuir la aparición de problemas relacionados con medicamentos, como eventos adversos y reacciones adversas,

se verán ampliamente recompensados, inicialmente con la preservación y mejoramiento en la calidad de vida de los pacientes y posteriormente con un ahorro económico en los gastos de salud pública.

## BIBLIOGRAFÍA

1. NOM-220-SSA1-2012: Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.
2. 50. Boletín Informativo de Farmacovigilancia. México: COFEPRIS, 2012.
3. Farmacovigilancia. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS.
4. Estrada-Hernández LO, Morales-Enríquez ML, Ríos-Smith MD, Estrada-Hernández MR, Rivera-Zetina DJ. La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante. *Med Inter Mex* 2013;29:200-203.
5. OMS. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos, 2004.
6. OMS. Safety monitoring of medical products. The importance of pharmacovigilance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2002.
7. Berga-Culleré C, et al. Detecting adverse drug events during the hospital stay. *Farmacia Hospitalaria* 2009;33:312-323.
8. Gutiérrez-Rodríguez R, Soto-Arquiñigo L. Efectos adversos de la terapia antirretroviral. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. <http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/REVISION%20DE%20TEMAS/efectos%20adversos%20version%20final.pdf>
9. Uso racional de los medicamentos por prescriptores y pacientes. Informe de la Secretaría. OMS. Ginebra, 2012.
10. Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. En: *Farmacología Médica* 2000;5:135-148. En línea en: [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen5/13\\_farmacovigi.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/13_farmacovigi.pdf) (Consultado el 5 de diciembre de 2013).
11. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas, Organización Mundial de la Salud, 2012.



ANEXOS

Anexo 1. Formato de aviso de reacciones adversas a medicamentos. (Continúa en la siguiente página)

Cofepris		Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios			ESTADOS UNIDOS MEXICANOS			
<b>AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS</b>								
No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)			NO. RUPA		<b>SALUD</b>			
ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS. LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA								
<b>1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:</b>								
No. DE NOTIFICACIÓN ( de acuerdo a origen)		No. DE NOTIFICACIÓN (general)		No. DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)				
<b>2 DATOS DEL PACIENTE:</b>								
INICIALES DEL PACIENTE		FECHA DE NACIMIENTO		EDAD		SEXO		
		AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MESES		
						<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		
						ESTATURA (cm)		
						PESO (kg)		
<b>3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:</b>								
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		DÍA		MES		AÑO		
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)								
CONSECUENCIAS DEL EVENTO								
<input type="checkbox"/>	RECUPERADO SIN SEQUELA	<input type="checkbox"/>	MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	<input type="checkbox"/>	NO SE SABE			
<input type="checkbox"/>	RECUPERADO CON SEQUELA	<input type="checkbox"/>	MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO					
<input type="checkbox"/>	NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/>	MUERTE-NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO					
<b>4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:</b>								
NOMBRE GENÉRICO		DENOMINACIÓN DISTINTIVA		LABORATORIO PRODUCTOR				
NÚMERO DE LOTE		FECHA DE CADUCIDAD		DOSIS				
VÍA DE ADMINISTRACIÓN		FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN				
		INICIO		TÉRMINO				
		DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES		
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?		<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>		
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?		<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>		
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?		<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO			
¿QUÁNTO?								
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?		<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO			
¿QUÁL?								
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?		<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>		
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?		<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>		
<b>5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:</b>								
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS				MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN	
			INICIO		TÉRMINO			
			DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO

Anexo 1. Formato de aviso de reacciones adversas a medicamentos. (Continuación)

<b>6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA:</b>			
Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio			
<b>7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN:</b>			
NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL):		TELÉFONO	
Fecha de recepción en el laboratorio ( a )		¿Informado en el periodo estipulado? ( a )	¿Informo esta reacción al laboratorio productor? ( b )
Día	Mes	Año	SI NO SI NO
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME			
LABORATORIO PRODUCTOR		PROFESIONAL	
TIPO DE INFORME:		TIPO DE INFORME:	
<input type="checkbox"/> INICIAL	<input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	<input type="checkbox"/> ESTUDIO	<input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO
ORIGEN:		ORIGEN:	
PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/>	PACIENTE <input type="checkbox"/>	HOSPITAL <input type="checkbox"/>	
ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/>	HOSPITAL <input type="checkbox"/>	ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/>	
NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.			
( a ) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA AL LABORATORIO PRODUCTOR.			
( b ) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL.			
LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTA DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS?			SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<small>PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SIRVASE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-386-24-66 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.</small>			

Anexo 2. Codificación de las sospechas de reacciones adversas.

- Primer campo.** Debe contener las iniciales CI (Centro Institucional) o UFVH (Unidad Hospitalaria de Farmacovigilancia), según sea el caso.
- Segundo campo.** Deberá ser llenado con las cinco primeras letras del nombre del hospital; en este caso, HRALM.
- Tercer campo.** Debe contener el número consecutivo a cinco campos de la reacción adversa (00001); en este caso: 00001-00286.
- Cuarto campo.** Corresponde al año en curso con cuatro dígitos (2013).
- Quinto campo.** Indicar con S o I si se trata de seguimiento o de notificación inicial.

Calidad de la información

**Grado 0.** Cuando la notificación sólo incluye un paciente identificable, una sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa a un medicamento sospechoso y los datos del notificador.

**Grado 1.** Cuando además de los datos del Grado 0 se incluyen las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa, y de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).

**Grado 2.** Cuando además de los datos del Grado 1 se incluyen la denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de



prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.

**Grado 3.** Cuando además de los datos del Grado 2 se incluye la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la readministración del medicamento (readministración positiva).

#### Gravedad de la reacción

**Leves.** Aparecen con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requieren la suspensión del medicamento.

**Moderadas.** Interfieren con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requieren tratamiento farmacológico y no necesariamente la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.

**Severas.** Interfieren con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requieren tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.

**Graves (serias).** Cualquier manifestación clínicamente importante que se manifieste con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que:

- Causa la muerte de paciente.
- Pone en peligro la vida de paciente en el momento en que aparecen.
- Hace necesaria la hospitalización o prolonga la estancia hospitalaria.
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

#### Relación causal (categorías probabilísticas de la OMS)

**Cierta.** Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de

laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable, posterior a la administración del medicamento y que no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una enfermedad concomitante o por la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

**Probable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, enfermedades concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del (los) medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable.

**Posible.** Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, que también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, enfermedades concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o, bien, ésta no es clara.

**Dudosa.** Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento o, bien, debido a enfermedades concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

**Condicional-inclasificable.** Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún se están analizando.

**No evaluable-inclasificable.** Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede evaluarse debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

### Algoritmo de Naranjo

		Sí	No	No sabe
1	¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2	¿El efecto adverso apareció después de la administración del medicamento?	+2	-1	0
3	¿El paciente se alivia cuando se suspende el medicamento o se administra un antagonista específico?	+1	0	0
4	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se administra el medicamento?	+2	-1	0
5	¿Existen causas alternativas, distintas a medicamentos, que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6	¿La reacción adversa aparece de nuevo al administrar placebo?	-1	+1	0
7	¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones reconocidas como tóxicas?	+1	0	0
8	¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis o fue menos severa cuando disminuyó la dosis?	+1	0	0
9	¿El paciente tuvo una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10	¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0

Al término de la aplicación del algoritmo se suma la puntuación de cada pregunta y, según el resultado obtenido, se clasifica la reacción adversa a medicamentos en:

**Cierta:** puntaje >9; **probable:** puntaje 5-8; **posible:** puntaje 1-4; **dudosa:** puntaje <0.



## Efecto clínico de la obesidad en el tratamiento del dolor abdominal en el servicio de urgencias

### RESUMEN

**Antecedentes:** la obesidad es la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En el servicio de Urgencias el paciente obeso adquiere relevancia porque puede tener una manifestación clínica diferente, requerir mayor cantidad de estudios diagnósticos y mostrar una evolución desigual.

**Objetivo:** determinar las diferencias en la manifestación, seguimiento y evolución del dolor abdominal agudo en pacientes obesos.

**Material y método:** estudio de cohorte, retrospectivo, comparativo y analítico efectuado en 594 pacientes ingresados por dolor abdominal agudo entre febrero de 2009 y enero de 2011. Se evaluaron las diferencias entre la forma de manifestación, estudios radiológicos solicitados y desenlaces, como intervención quirúrgica, ingreso a la unidad de terapia intensiva y muerte. Se analizó la concordancia entre el diagnóstico inicial y el definitivo.

**Resultados:** se incluyeron 594 pacientes (68% mujeres), 81 de ellos eran obesos. Se encontraron diferencias en hemoglobina ( $14.7 \pm 1.6$  vs  $14.3 \pm 1.8$  mg/dL) y GGT ( $101 \pm 145$  vs  $55.9 \pm 104$  U/L,  $p=0.05$ ); no se encontraron diferencias significativas en estudios de imagen, la tomografía axial computada (49 vs 44%,  $p=0.32$ ), ultrasonido abdominal (47 vs 42%,  $p=0.42$ ) y radiografía de abdomen (28% en ambos grupos,  $p=0.42$ ). En 28% de ambos grupos el tratamiento fue quirúrgico ( $p=0.99$ ). No hubo diferencias significativas en los desenlaces de ingreso a la unidad de terapia intensiva (1.2 vs 1.6%,  $p=0.82$ ) y muerte (0 vs 0.8%,  $p=0.43$ ). La concordancia entre el diagnóstico inicial y final fue menor en pacientes obesos (Kappa 0.319 vs -0.02).

**Conclusión:** en el servicio de Urgencias los pacientes obesos con dolor abdominal agudo tienen menor concordancia entre el diagnóstico inicial y el definitivo. Sin embargo, la manifestación clínica y la evaluación fueron las mismas en pacientes obesos y no obesos.

**Palabras clave:** servicio de urgencias, índice de masa corporal, dolor abdominal, diagnóstico.

## Clinical effect of obesity on treatment of abdominal pain at Emergency Room

### ABSTRACT

**Background:** Obesity represents the main cause of morbidity and mortality worldwide. At the emergency room, the obese patient acquires significance due to the possibility of having different clinical presentation,

Denisse Eugenia Lee-Cervantes<sup>1</sup>  
Beatriz Alejandra Sánchez-Jiménez<sup>1</sup>  
Ylse Gutiérrez-Grobe<sup>1</sup>  
Pedro Yeveerino-Suárez<sup>2</sup>  
Eva Juárez-Hernández<sup>1</sup>  
Norberto Carlos Chávez-Tapia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad.

<sup>2</sup> Servicio de Urgencias.

Fundación Clínica Médica Sur, México, DF.

Recibido: 23 de mayo 2014

Aceptado: 29 de julio 2014

**Correspondencia:** Dr. Norberto Chávez Tapia  
Jefe del Servicio de Enfermedades Digestivas  
y Obesidad  
Fundación Clínica Médica Sur  
Puente de piedra 150  
14050 México, DF  
nchavezt@medicasur.org.mx

**Este artículo debe citarse como**

Lee-Cervantes DE, Sánchez-Jiménez BA, Gutiérrez-Grobe Y, Yeveerino-Suárez P y col. Efecto clínico de la obesidad en el tratamiento del dolor abdominal en el servicio de urgencias. Med Int Méx 2014;30:546-553.



requiring an increased number of complementary tests and displaying unequal evolution.

**Objective:** To assess the difference in clinical presentation, evaluation and evolution of acute abdominal pain between in obese patients.

**Material and method:** A retrospective, analytic and comparative study was done with patients who presented with acute abdominal pain, from February 2009 to January 2011. Differences on clinical presentation, radiologic complementary studies, and different outcomes as surgery, admission to ICU and death were evaluated. Consistency between initial and final diagnosis was also analyzed.

**Results:** There were included 594 patients (68% female), 81 were obese. There was a difference on hemoglobin ( $14.7 \pm 1.6$  vs  $14.3 \pm 1.8$  mg/dL) and GGT ( $101 \pm 145$  vs  $55.9 \pm 104$  U/L,  $p=0.05$ ), no differences were found on diagnostic imaging tests; CT 49% vs 44% ( $p=0.32$ ), abdominal ultrasound 47% vs 42% ( $p=0.42$ ), and abdominal radiography 28% on both groups ( $p=0.42$ ). There was surgical resolution in 28% of both groups ( $p=0.99$ ), with no difference found on UCI admission (1.2% vs 1.6%,  $p=0.82$ ) or death (0% vs 0.8%,  $p=0.43$ ). There was poor correlation between initial and final diagnosis on obese patients (Kappa 0.319 vs -0.02).

**Conclusion:** At the emergency service, obese patients with acute abdominal pain exhibit poor correlation between initial and final diagnosis. However, clinical presentation and evaluation was the same in obese and non-obese patients.

**Key words:** emergency service hospital, body mass index, abdominal pain, diagnosis.

## ANTECEDENTES

La obesidad es un problema de salud pública que constituye la primera causa de comorbilidad y mortalidad en todo el mundo. De 1960 a 2006, en Estados Unidos, la tasa de obesidad se duplicó y la de obesidad mórbida aumentó siete veces.<sup>1</sup> En México, más de 50% de la población adulta y una tercera parte de la población infantil tiene sobrepeso y obesidad.<sup>2</sup>

El índice de masa corporal (IMC) elevado se relaciona con aumento de comorbilidades cardiovasculares, metabólicas, respiratorias, oncológicas y gastrointestinales, además de elevar

el índice de hospitalizaciones y de mortalidad general.<sup>3</sup>

Entre las complicaciones gastrointestinales asociadas con la obesidad ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) más estudiadas están el dolor abdominal superior, diarrea,<sup>4,5</sup> enfermedad por reflujo gastroesofágico,<sup>6,7</sup> litiasis vesicular, esteatosis hepática no alcohólica y otros síntomas gastrointestinales crónicos menos estudiados, como el síndrome de intestino irritable y el dolor abdominal inferior.<sup>8</sup> Asimismo, el índice de masa corporal y el perímetro abdominal son factores de riesgo de gravedad y mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda.<sup>9</sup>

El dolor abdominal agudo es la primera causa de consulta en los servicios de urgencias, representa 1 de cada 20 visitas. La mitad de estos pacientes tendrá síntomas inespecíficos secundarios a trastornos menores; sin embargo, la otra mitad tendrá dolor secundario a una enfermedad grave y potencialmente mortal que requerirá diagnóstico temprano y atención médica oportuna.<sup>10</sup>

Diversos estudios analizan los síntomas gastrointestinales en pacientes con obesidad, así como sus implicaciones diagnósticas y los retos a los que los médicos se enfrentan ante un paciente obeso con dolor abdominal,<sup>11,12</sup> debido a alteraciones en los neurotransmisores y las vías sensitivas viscerales que afectan la función neuropéptica gastrointestinal, lo que altera la motilidad y la respuesta al dolor, con incremento en la prevalencia de dolor abdominal y disminución de la sensación de distensión gástrica.<sup>5</sup>

La mayor cantidad de síntomas gastrointestinales y las alteraciones de las vías sensitivas en la obesidad podrían relacionarse con una manifestación atípica y esto ocasionar retraso en el diagnóstico y tratamiento, sobre todo de las enfermedades en las que la obesidad limita la detección por medio de la exploración física.<sup>11</sup> Por tanto, existe la posibilidad de que con mayor frecuencia se utilicen auxiliares diagnósticos en la evaluación de este grupo de pacientes.<sup>12</sup>

No se han observado diferencias significativas en la evaluación diagnóstica de pacientes obesos con respecto a los no obesos, ni la existencia de un posible retraso terapéutico; sin embargo, se identificaron mayores comorbilidades en el grupo de pacientes obesos.<sup>11,12</sup>

Debido a la prevalencia de obesidad que existe en México, consideramos importante realizar el estudio en un servicio de urgencias, con la hipótesis de que la obesidad es un factor que

puede modificar la manifestación, tratamiento y evolución de los pacientes con dolor abdominal.

El objetivo primario de este estudio es comparar la manifestación del dolor abdominal agudo en pacientes obesos atendidos en el servicio de urgencias y el objetivo secundario es analizar la evaluación del dolor abdominal en este grupo de pacientes, su evolución y la concordancia entre el diagnóstico inicial y el final.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte retrospectivo, analítico y comparativo, efectuado entre febrero de 2009 y enero de 2011, en pacientes que ingresaron por dolor abdominal agudo al servicio de Urgencias de la Fundación Clínica Médica Sur en la Ciudad de México.

El tamaño de la muestra se calculó con base en el número total de pacientes ingresados al servicio de Urgencias en el periodo de estudio; se consideró un nivel de confianza de 99%, con intervalo de confianza de 95%. Por medio de una tabla de números aleatorios se seleccionó una muestra representativa de pacientes.

Se revisaron 732 casos de los que se excluyeron 138 pacientes sin expediente clínico, con expediente incompleto, embarazadas, alta voluntaria o con evaluación diagnóstica fuera de la institución; lo que resultó en una muestra de 594 pacientes, mismos que se clasificaron de acuerdo con su índice de masa corporal (IMC) en dos grupos: no obesos (IMC < 30) y obesos (IMC ≥ 30). El trabajo fue aprobado por el comité de ética de la Fundación Clínica Médica Sur.

Al ingreso de los pacientes se recolectaron variables demográficas, bioquímicas y clínicas, como: edad, género, peso, talla, índice de masa corporal, signos vitales, la manifestación del dolor de manera descriptiva en cuanto al tiempo



de evolución, la intensidad del dolor medida mediante la escala visual análoga (EVA), el sitio de localización abdominal por cuadrantes, la existencia de síntomas acompañantes como náusea, vómito, estreñimiento, distensión abdominal, signos de irritación peritoneal o datos de abdomen agudo, bacteriemia, estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina) y estudios de imagen, como tomografía axial computada, ultrasonido abdominal y radiografía simple de abdomen.

Se definió como dolor abdominal localizado al que se ubicaba en un solo cuadrante, moderadamente localizado en dos cuadrantes, mal localizado en tres y difuso en cuatro o más cuadrantes.

El desenlace clínico primario fue la proporción de pacientes que requirió tratamiento quirúrgico, que ingresó a la unidad de terapia intensiva o que tuvo muerte intrahospitalaria. Finalmente, se realizó una correlación entre la sospecha diagnóstica inicial al ingreso al servicio de Urgencias y el diagnóstico final, corroborado mediante evaluación de laboratorio, de gabinete o quirúrgica. Para evaluar la correlación entre la localización del dolor por cuadrantes a la llegada a Urgencias y el diagnóstico etiológico en ambos grupos de pacientes, se tomó como referencia el dolor abdominal localizado en la fosa iliaca derecha con diagnóstico final de apendicitis.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS/PC versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos). Las variables continuas se describen como media  $\pm$  desviación estándar y se compararon utilizando la prueba t de Student o U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se describen con valores y porcentajes, estas variables se compararon por medio de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . La correlación entre los

diagnósticos iniciales y finales entre los grupos se realizó con el cálculo de la Kappa de Cohen.

## RESULTADOS

Los pacientes se dividieron en dos grupos: obesos ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $n=81$ ) y no obesos ( $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $n=513$ ). La edad promedio fue de  $41 \pm 16$  años, 68% eran mujeres ( $n=404$ ), la talla promedio fue de  $1.64 \pm 0.09 \text{ m}$ , el peso promedio fue de  $68 \pm 14 \text{ kg}$  y el IMC promedio fue de  $25 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ ; el promedio de estancia intrahospitalaria total fue de  $63 \pm 72$  horas (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Características generales de la población

Variable	Media $\pm$ desviación estándar
Edad (años)	41.66 $\pm$ 16.68
Mujeres	404 (68%)
Horas de estancia hospitalaria	63.07 $\pm$ 72.60
Escala visual análoga al ingreso	7.76 $\pm$ 1.95
Talla (m)	1.64 $\pm$ 0.09
Peso (kg)	68.15 $\pm$ 14.78
Índice de masa corporal ( $\text{kg/m}^2$ )	25.16 $\pm$ 4.55
Frecuencia cardiaca (lpm)	81.26 $\pm$ 14.66
Presión arterial sistólica (mmHg)	122.80 $\pm$ 17.32
Presión arterial diastólica (mmHg)	73.21 $\pm$ 10.65

La edad promedio en el grupo de no obesos fue de  $40 \pm 17$  años y en los obesos fue de  $46 \pm 13$  años ( $p=0.001$ ). El peso promedio en este grupo fue de  $89 \pm 14 \text{ kg}$  con índice de masa corporal de  $33 \pm 3 \text{ kg/m}^2$  y en no obesos fue de  $65 \pm 12 \text{ kg}$ , con índice de masa corporal de  $24 \pm 3 \text{ kg/m}^2$  ( $p=0.001$ ). La talla promedio en ambos grupos fue de  $1.64 \pm 0.1 \text{ cm}$  ( $p=0.45$ ).

El grupo de obesos tuvo frecuencia cardiaca de  $82 \pm 14$  latidos por minuto vs  $81 \pm 15$  en los no obesos ( $p=0.16$ ). Los pacientes con obesidad tuvieron presión arterial sistólica ligeramente más elevada que los pacientes sin obesidad,  $126 \pm 16$  vs  $122 \pm 17 \text{ mmHg}$  ( $p=0.08$ ), mientras que la presión arterial diastólica no mostró diferen-

cias significativas:  $74 \pm 11$  en obesos y  $73 \pm 10$  mmHg en no obesos ( $p=0.36$ ).

Con respecto a las pruebas de laboratorio hubo diferencias únicamente en hemoglobina:  $14.7 \pm 1.6$  en obesos vs  $14.3 \pm 1.8$  g/dL en no obesos ( $p=0.05$ ) y gammaglutamil transpeptidasa:  $101 \pm 145$  en obesos vs  $56 \pm 104$  U/L en no obesos ( $p=0.05$ ). En las demás pruebas no se mostraron diferencias significativas: leucocitos  $9.9 \pm 3 \times 10^3/\text{mm}^3$  en obesos vs  $9.6 \pm 4 \times 10^3/\text{mm}^3$  en no obesos ( $p=0.55$ ), plaquetas  $240 \pm 8 \times 10^3/\text{mm}^3$  en ambos grupos ( $p=0.96$ ), fosfatasa alcalina de  $100 \pm 58$  vs  $91 \pm 88$  U/L ( $p=0.4$ ), alanino aminotransferasa  $66 \pm 112$  vs  $51 \pm 19$  U/L ( $p=0.43$ ), aspartato aminotransferasa  $62 \pm 96$  vs  $55 \pm 2.08$  U/L ( $p=0.73$ ) y bilirrubina total  $1.26 \pm 1.4$  vs  $1.20 \pm 1.7$  mg/dL ( $p=0.79$ ). No se observaron diferencias en los valores de creatinina ( $p=0.25$ ), el nitrógeno ureico fue de  $14$  mg/dL  $\pm 11$  en obesos vs  $13 \pm 12$  mg/dL en no obesos ( $p=0.52$ ). Cuadro 2

Se encontró que 16% de pacientes obesos tuvo dolor abdominal en la fosa iliaca derecha en comparación con 29% de los no obesos ( $p=0.01$ ); sólo en 15% de los primeros se corroboró el diagnóstico de apendicitis vs 22% de los no obesos ( $p=0.73$ ). Ningún paciente del grupo de obesidad con apendicitis tuvo datos de irritación peritoneal, 23% manifestó abdomen agudo. De los pacientes no obesos con dolor en la fosa iliaca derecha, sólo 5% tuvo irritación peritoneal y 41% abdomen agudo ( $p=0.99$  y  $p=0.25$ , respectivamente). Se realizó apendicectomía abierta o laparoscópica a 39% del grupo con obesidad con dolor en la fosa iliaca derecha y a 42% de los no obesos ( $p=0.99$ ). Cuadro 3

Con respecto a los estudios de imagen solicitados, se realizó tomografía axial computada (TAC) en 49% de los pacientes obesos vs 44% de los no obesos ( $p=0.32$ ), ultrasonido abdominal a 47% del grupo con obesidad vs 42% de los no obesos ( $p=0.42$ ) y radiografía simple de abdomen en

**Cuadro 2.** Características de la población según el índice de masa corporal

Variable	Obesos (n=81)	No obesos (n=513)	P
Sexo femenino	10 (12.3%)	450 (87.7%)	0.160
Edad (años)	$46.47 \pm 13.6$	$40.9 \pm 17$	0.001
Peso (kg)	$89.7 \pm 1$	$64.7 \pm 11.8$	0.001
Talla (m)	$1.64 \pm 0.10$	$1.64 \pm 0.09$	0.480
Índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$33.5 \pm 3.5$	$23.8 \pm 3.08$	0.001
Frecuencia cardiaca (lpm)	$82.5 \pm 14.3$	$81.22 \pm 14.7$	0.470
Presión arterial sistólica (mmHg)	$125.6 \pm 16.3$	$122.2 \pm 17.2$	0.080
Presión arterial diastólica (mmHg)	$74.4 \pm 11.9$	$73.1 \pm 10.4$	0.360
Hemoglobina (mg/dL)	$14.7 \pm 1.6$	$14.3 \pm 1.8$	0.050
Plaquetas ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	$240.2 \pm 75.4$	$240.7 \pm 78.6$	0.960
Leucocitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	$9.9 \pm 3.46$	$9.7 \pm 4.1$	0.550
Fosfatasa alcalina (U/L)	$99.5 \pm 58.3$	$91.0 \pm 87.9$	0.400
Gammaglutamil transpeptidasa (U/L)	$101 \pm 145.5$	$55.9 \pm 104.4$	0.050
Alanino aminotransferasa (U/L)	$66.5 \pm 111.6$	$50.9 \pm 193.3$	0.430
Aspartato aminotransferasa (U/L)	$61.7 \pm 96.4$	$55.4 \pm 208.5$	0.730
Bilirrubina total (U/L)	$1.26 \pm 1.4$	$1.2 \pm 1.7$	0.790
Creatinina (mg/dL)	$0.99 \pm 0.2$	$1.05 \pm 0.1$	0.250
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dL)	$14.09 \pm 10.6$	$13.2 \pm 12.2$	0.520



**Cuadro 3.** Características de dolor abdominal en la fosa iliaca derecha en pacientes obesos y no obesos

Variable	Obesos, n=13 n (%)	No obesos, n=148 n (%)	p
Apendicitis	2 (15.4)	32 (21.6)	0.73
Datos de irritación peritoneal	0	8 (5.4)	0.99
Abdomen agudo	3 (23.1)	60 (40.5)	0.25
Estudios de laboratorio antes de la TAC	6 (75)	211 (45.8)	0.15
TAC	8 (61.5)	89 (65.4)	0.71
Ultrasonido abdominal	5 (38.5)	66 (44.6)	0.77
Radiografía simple de abdomen	4 (30.8)	33 (22.3)	0.49
Intervención quirúrgica	5 (38.5)	61 (41.5)	0.99

TAC: tomografía axial computada.

28% de ambos grupos (p=0.98). Se realizaron estudios de laboratorio antes de la TAC en 55% de los pacientes obesos vs 47% de los no obesos (p=0.15). Cuadro 4

De los pacientes con obesidad, 64% tuvo dolor localizado y 4% difuso, de los no obesos 55% tuvo dolor localizado y 6% difuso, sin diferencias estadísticamente significativas (Cuadro 5).

En cuanto a los diferentes desenlaces, se indicó tratamiento quirúrgico en 28% de ambos grupos (p=0.99), no hubo diferencias en la necesidad de ingreso a la unidad de terapia intensiva (1.2% en el grupo de obesos vs 1.6% en los no obesos, p=0.82), ni en la ocurrencia de muerte (0% en obesos vs 0.8% en no obesos, p=0.43). Cuadro 6

**Cuadro 4.** Estudios solicitados en pacientes con dolor localizado en la fosa iliaca derecha

Variable	Obesos, n=13 n (%)	No obesos, n=148 n (%)	p
Estudios de laboratorio antes de la TAC	38 (55.1)	211 (45.8)	0.15
Ultrasonido abdominal	38 (46.9)	216 (42.1)	0.42
TAC	40 (49.4)	223 (43.5)	0.32
Radiografía simple de abdomen	23 (28.4)	145 (28.3)	0.98

TAC: tomografía axial computada.

**Cuadro 5.** Dolor abdominal por número de cuadrantes en pacientes obesos y no obesos

Número de cuadrantes	Obesos, n=81 n (%)	No obesos, n=513 n (%)	p
1	52 (64.3)	280 (54.6)	0.1
2	20 (24.7)	147 (28.7)	0.5
3	4 (4.9)	46 (9)	0.2
≥ 4	3 (3.7)	31 (6)	0.6

**Cuadro 6.** Diferentes desenlaces según el índice de masa corporal

Variable	Obesos, n=81 n (%)	No obesos, n=513 n (%)	p
Intervención quirúrgica	143 (28.3)	23 (28.4)	0.99
Unidad de terapia intensiva	1 (1.2)	8 (1.6)	0.82
Muerte	0	4 (0.8)	0.43

### Análisis de concordancia

Se analizó la concordancia entre la sospecha del diagnóstico inicial del dolor abdominal y el diagnóstico definitivo, corroborado por estudios de imagen, de laboratorio o diagnóstico quirúrgico en el caso particular de apendicitis aguda.

En el grupo de no obesos la concordancia fue baja con un valor Kappa de 0.319; sin embar-

go, en el grupo de obesos, la concordancia fue prácticamente nula, con valor Kappa de -0.02, lo que indica que la concordancia entre la sospecha inicial de apendicitis y el diagnóstico final fue escasa.

## DISCUSIÓN

El índice de masa corporal elevado puede crear incertidumbre en el diagnóstico al no poder realizar la palpación adecuada durante la exploración física, aunado a posibles síntomas gastrointestinales distractores asociados con la obesidad y con la posible manifestación atípica de un cuadro característico de dolor abdominal, como es el caso de la apendicitis.<sup>4,13</sup>

Los resultados obtenidos de este estudio mostraron que existe poca correlación entre el diagnóstico inicial y el final en los pacientes obesos; sin embargo, esto no repercute en el desenlace final, ni marca diferencias en el diagnóstico o en el tratamiento, porque a pesar de ser un obstáculo, los médicos de urgencias realizan el abordaje de manera similar que en los pacientes no obesos.

Asimismo, se observó que la obesidad no cambia significativamente la evolución del cuadro clínico de los pacientes, porque la localización del dolor, los síntomas acompañantes, la intensidad y la existencia de signos de abdomen agudo no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En dos estudios publicados previamente acerca de dolor abdominal en pacientes obesos, se evaluó principalmente la necesidad de mayor cantidad de estudios y el tiempo para establecer el diagnóstico, estos estudios coinciden con nuestras observaciones concluyendo que los pacientes con obesidad no muestran diferencias;<sup>11,12</sup> sin embargo, este estudio, además, analiza la concordancia entre el diagnóstico

inicial en urgencias y el diagnóstico definitivo, que sí mostró contraste entre ambos grupos.

Este estudio tiene algunas limitantes, como la proporción de obesos con respecto a los no obesos, debido a que el estudio se realizó en una sola institución, la mayoría de la población evaluada era de medio socioeconómico medio-alto; sin embargo, la mayoría de los habitantes de México son de medio socioeconómico bajo, en el que la prevalencia de sobrepeso y obesidad es mayor.<sup>14</sup> A diferencia de los estudios previos, éste es un estudio retrospectivo; sin embargo, en esos estudios, datos como el peso y la talla eran autorreportados por los pacientes, lo que aumenta el riesgo de sesgo. Éste es el primer estudio mexicano que se realiza de la manifestación y seguimiento del dolor abdominal en pacientes obesos.

## CONCLUSIONES

En el servicio de Urgencias los pacientes obesos con dolor abdominal agudo no muestran adecuada concordancia entre el diagnóstico inicial y el diagnóstico definitivo. Sin embargo, la manifestación del dolor y la evaluación de los desenlaces clínicos no son diferentes en estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Foxx-Orenstein AE. Gastrointestinal symptoms and diseases related to obesity: an overview. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:23-37.
2. Sánchez-Castillo CP, Pichardo-Ontiveros E, López R. Epidemiología de la obesidad. *Gac Méd Méx* 2004;140:3-20.
3. Moayyedi P. The epidemiology of obesity and gastrointestinal and other diseases: an overview. *Dig Dis Sci* 2008;53:2293-2299.
4. Cremonini F, Camilleri M, Clark MM, Beebe TJ, et al. Associations among binge eating behavior patterns and gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:342-353.
5. Delgado-Aros S, Locke GR 3rd, Camilleri M, Talley NJ, et al. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal



- symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1801-1806.
6. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1243-1250.
  7. Nguyen DM, El-Serag HB. The big burden of obesity. *Gastrointest Endosc* 2009;70:752-757.
  8. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:413-419.
  9. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, de Madaria E, et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006;6:206-209.
  10. Feldman M LF, Lawrence B. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9<sup>th</sup> ed. Frankfurt: Elsevier, 2010.
  11. Platts-Mills TF, Burg MD, Snowden B. Obese patients with abdominal pain presenting to the emergency department do not require more time or resources for evaluation than nonobese patients. *Acad Emerg Med* 2005;12:778-781.
  12. Chen EH, Shofer FS, Hollander JE, Robey JL, et al. Emergency physicians do not use more resources to evaluate obese patients with acute abdominal pain. *Am J Emerg Med* 2007;25:925-930.
  13. Ho W, Spiegel BM. The relationship between obesity and functional gastrointestinal disorders: causation, association, or neither? *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2008;4:572-578.
  14. Dinsa GD, Goryakin Y, Fumagalli E, Suhrcke M. Obesity and socioeconomic status in developing countries: a systematic review. *Obes Rev* 2012;13:1067-1079.



# Frecuencia de influenza B en México y el Hospital Ángeles Pedregal

## RESUMEN

**Antecedentes:** la incidencia de la influenza B varía en gran medida cada temporada.

**Objetivo:** identificar las diferencias en la frecuencia de pruebas rápidas positivas a influenza B en el Hospital Ángeles Pedregal con respecto a México y Estados Unidos.

**Material y método:** estudio retrospectivo de vigilancia epidemiológica efectuado en pacientes atendidos en el Hospital Ángeles Pedregal durante 2012, a quienes se solicitó prueba rápida de influenza (QuickVue Influenza A+B test®).

**Resultados:** al comparar los datos de 22,030 pruebas PCR-RT reportadas para México por la Organización Panamericana de la Salud con 276,011 pruebas PCR-RT reportadas para Estados Unidos por la Vigilancia de la Influenza Global y Sistema de Respuesta (GISRS, por sus siglas en inglés de *Global Influenza Surveillance and Response System*) de la Organización Mundial de la Salud, se observó mayor porcentaje, estadísticamente significativo, de pruebas rápidas positivas a influenza B en el Hospital Ángeles Pedregal: 7.19 vs 3.31,  $p = 0.01$ .

**Conclusión:** la influenza B fue más frecuente en las pruebas rápidas de la población que acude al Hospital Ángeles Pedregal que en las pruebas PCR-RT aplicadas en Estados Unidos.

**Palabras clave:** influenza B, frecuencia, Hospital Ángeles Pedregal.

Ricardo Cabrera-Jardines<sup>1</sup>  
Manuel Alcaraz-Gutiérrez<sup>2</sup>  
Jorge Bernardo Ronzón-Fernández<sup>3</sup>  
María de Lourdes Sánchez-Aguado<sup>3</sup>  
María Martha Moreno-Hernández<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico interno de pregrado. UAG.

<sup>3</sup> Laboratorio Clínico y de Microbiología.

<sup>4</sup> Coordinación de Control de Infecciones Nosocomiales.

Hospital Ángeles Pedregal.

## Frequency of influenza B in Mexico and Hospital Angeles Pedregal, Mexico City

### ABSTRACT

**Background:** The incidence of influenza B varies greatly each season.

**Objective:** To identify differences in the frequency of positive rapid tests for influenza B in the Hospital Angeles Pedregal (HAP) compared to Mexico and United States of America.

**Material and method:** A retrospective and epidemiological surveillance study was done with patients attending to Hospital Angeles Pedregal, Mexico City, in 2012, all of whom were submitted to rapid influenza test (QuickVue Influenza A + B test®).

Recibido: 9 de diciembre 2013

Aceptado: 14 de mayo 2014

**Correspondencia:** Dr. Ricardo Cabrera Jardines  
cabrera\_ricardo@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Cabrera-Jardines R, Alcaraz-Gutiérrez M, Ronzón-Fernández JB, Sánchez-Aguado ML, Moreno-Hernández MM. Frecuencia de influenza B en México y el Hospital Ángeles Pedregal. Med Int Méx 2014;30:531-533.

**Results:** Comparing the data of 22,030 RT-PCR tests reported for Mexico by the Pan American Health Organization vs 276,011 RT-PCR tests reported for United States by the Global Influenza Surveillance and Response System of the World Health Organization, we observed a statistically significant higher percentage of tests rapid positive to influenza B in the Hospital Angeles Pedregal regarding United States: 7.19 vs 3.31,  $p = 0.01$ .

**Conclusion:** Influenza B was more frequent in rapid testing of the population attending at Hospital Angeles Pedregal than in the RT-PCR tests in United States.

**Key words:** influenza B, frequency, Hospital Angeles Pedregal, Mexico City.

## ANTECEDENTES

Los virus de la influenza A y B son ortomixovirus que pueden causar epidemias en humanos, aunque el tipo A afecta también a animales. La incidencia de la influenza B varía mucho cada temporada; sin tomar en cuenta la pandemia de 2009-2010, según el Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos, de 2001 a 2011 fue responsable de 1 a 44% de las muestras positivas, mientras que en Europa lo fue de 1 a 60%.<sup>1</sup> La enfermedad es clínicamente semejante.<sup>2</sup>

El objetivo de este artículo fue identificar las diferencias en la frecuencia de pruebas rápidas positivas a influenza B en el Hospital Ángeles Pedregal con respecto a México y Estados Unidos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de vigilancia epidemiológica efectuado en pacientes a quienes se solicitó prueba rápida de influenza (QuickVue *Influenza A+B test*<sup>®</sup>) en el Hospital Ángeles Pedregal durante 2012. La principal variable fue el porcentaje semanal de pruebas rápidas positivas a influenza B, descritas y analizadas con prueba t o U de Mann-Whitney.

El estudio se registró en el Comité de Ética e Investigación del Hospital Ángeles Pedregal.

## RESULTADOS

En el Hospital Ángeles Pedregal al comparar los datos de 22,030 pruebas PCR-RT reportadas para México por la Organización Panamericana de la Salud<sup>3</sup> contra 276,011 pruebas PCR-RT reportadas para Estados Unidos por la Vigilancia de la Influenza Global y Sistema de Respuesta de la Organización Mundial de la Salud,<sup>4</sup> observamos un mayor porcentaje estadísticamente significativo de pruebas rápidas positivas a influenza B en el Hospital Ángeles Pedregal con respecto a Estados Unidos: 7.19 vs 3.31,  $p 0.01$  (Cuadro 1), mientras que entre el Hospital Ángeles Pedregal vs México o México vs Estados Unidos no se observó diferencia.

## DISCUSIÓN

Antes de 1985 se consideraba un solo linaje mundial de influenza B, después de esta fecha se ha categorizado filogenéticamente en dos linajes antigénicos basados en el dominio HA1 del gen viral de la hemaglutinina, B/Victoria/02/87-like y B/Yamagata/16/88-like.<sup>5</sup> La vacuna trivalente

**Cuadro 1.** Porcentaje de pruebas positivas a influenza B realizadas durante 2012

Sitio	Media	Desviación estándar	Mediana
Hospital Ángeles Pedregal	7.79	12.65	0.00
México	5.41	8.00	0.47
Estados Unidos	3.31	2.35	2.63
<b>Comparación</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>Prueba U de Mann-Whitney</b>
Hospital Ángeles Pedregal-Estados Unidos	2.50	0.01	0.01
Hospital Ángeles Pedregal-México	1.14	0.25	-
México-Estados Unidos	1.81	0.07	-

contiene sólo uno de estos virus, además, entre 2001 y 2011 predominó el linaje no incluido en la vacuna; en consecuencia, se espera inmunidad limitada a ésta; en adultos jóvenes la eficacia de la vacuna contra el linaje incluido fue de 78 vs 22-52% del no contenido.<sup>6,7</sup>

## CONCLUSIÓN

La influenza B fue más frecuente en las pruebas rápidas de la población que acude al Hospital Ángeles Pedregal que en las pruebas con PCR de la población referente en Estados Unidos. La predicción con algún modelo matemático para elegir el linaje a incluir o una vacuna tetravalente son opciones a explorar para lograr una mejor prevención contra la influenza B.

Declaramos no tener conflicto de intereses, este estudio se realizó con recursos propios.

## REFERENCIAS

1. Thompson WW, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-186.
2. Bettis R, Iacuzio D, Jung T, Fuchs R, et al. Impact of influenza treatment with oseltamivir on health, sleep and daily activities of otherwise healthy adults and adolescents. *Clin Drug Investig* 2006;26:329-340.
3. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3352&Itemid=2469&to=2246&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3352&Itemid=2469&to=2246&lang=en)
4. [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/)
5. Chen R, Holmes EC. The evolutionary dynamics of human influenza B virus. *J Mol Evol* 2008;66:655-663.
6. Beran J, Wertzova V, Honegr K, Kaliskova E, et al. Challenge of conducting a placebo-controlled randomized efficacy study for influenza vaccine in a season with low attack rate and a mismatched vaccine B strain: a concrete example. *BMC Infect Dis* 2009;9:2
7. Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A, Lattanzi M, et al. Clinical efficacy of cell culture-derived and egg-derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. *Clin Infect Dis* 2010;51:997-1004.



# Control de glucosa en pacientes que asistieron al programa de educación DiabetIMSS en Tecate, Baja California

## RESUMEN

**Antecedentes:** la diabetes mellitus es actualmente la principal enfermedad crónica y sólo una pequeña proporción de pacientes tiene buen control metabólico en países industrializados, en América Latina o México.

**Objetivo:** evaluar el control metabólico en pacientes que asistieron al programa de educación DiabetIMSS.

**Material y método:** estudio retrospectivo en el que se revisaron los expedientes de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se integraron a DiabetIMSS durante 2010 y 2011 en una Unidad de Medicina Familiar de Tecate, Baja California, México. Se consideró control metabólico adecuado si al final del programa la glucosa sanguínea en ayunas fue  $\leq 130$  mg/dL.

**Resultados:** 698 pacientes asistieron a DiabetIMSS, en promedio durante 8.4 meses, 531 tuvieron datos completos de glucemia al inicio y final del programa. La glucosa en sangre disminuyó significativamente ( $165.4 \pm 72.9$  a  $153.6 \pm 67.6$  mg/dL,  $p = 0.002$ ). El porcentaje de pacientes con control metabólico se incrementó de 39.7 a 47.3% al finalizar el programa. Los pacientes con control metabólico al final del programa fueron significativamente más mujeres (53 vs 47%,  $p = 0.01$ ), tuvieron mayor edad (55.8 vs 53 años,  $p = 0.04$ ) y menor tiempo de evolución de la diabetes mellitus (73 vs 98 meses,  $p = 0.001$ ). En 281 (52.9%) pacientes la pérdida de peso promedio fue de 2.9 kg.

**Conclusiones:** hubo buen apego al programa, 77% de los pacientes permanecieron en DiabetIMSS seis meses o más y tuvieron mayor control metabólico que el reportado con los modelos de atención médica habitual en México y otros países.

**Palabras clave:** control de glucosa, programa DiabetIMSS.

## Glucose control in patients attending to education program DiabetIMSS in Tecate, Baja California, Mexico

### ABSTRACT

**Background:** Nowadays diabetes mellitus is the most common chronic disease and a little proportion of patients has an adequate metabolic control in developed countries, as well as in Latin America or Mexico.

Erika Romero-Valenzuela<sup>1</sup>  
Abraham Zonana-Nacach<sup>2</sup>  
María de los Ángeles Colín-García<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Medicina Familiar núm. 39, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Tecate, Baja California.

<sup>2</sup> Unidad de Investigación Clínica y Epidemiológica, Hospital General Regional núm. 20, IMSS, Tijuana, Baja California.

<sup>3</sup> Unidad de Medicina Familiar núm. 36, IMSS, Tijuana, Baja California.

Recibido: 11 de febrero 2014

Aceptado: 18 de junio 2014

**Correspondencia:** Dr. Abraham Zonana Nacach  
abraham.zonana@imss.gob.mx

**Este artículo debe citarse como**

Romero-Valenzuela E, Zonana-Nacach A, Colín-García MA. Control de glucosa en pacientes que asistieron al programa de educación DiabetIMSS en Tecate, Baja California. Med Int Méx 2014;30:554-561.



**Objective:** To assess the metabolic control in patients enrolled in the multidisciplinary and group educational program DiabetIMSS.

**Methods:** A retrospective study was made in which clinical charts of diabetes mellitus type 2 patients enrolled in the DiabetIMSS program during 2010-2011 at a primary care unit in Tecate, Mexico, were reviewed. An adequate metabolic control was defined as a fasting blood glucose  $\leq 130$  mg/dL.

**Results:** In a mean period of 8.4 months 698 patients assisted to DiabetIMSS program and 531 had complete glucose values at the beginning and at the end of the program. The fasting blood glucose decreased significantly ( $165.4 \pm 72.9$  a  $153.6 \pm 67.6$  mg/dL,  $p = 0.002$ ). The percentage of patients with an adequate metabolic control increased from 39.7% to 47.3%. Patients with adequate metabolic control were more frequently women (53% vs 47%,  $p = 0.01$ ), older (55.8% vs 53 years,  $p = 0.04$ ) and had lower disease duration (73 vs 98 months,  $p = 0.001$ ). Two hundred eighty one (53%) patients lost weight, mean 2.9 kg.

**Conclusions:** There was a good adherence to DiabetIMSS program, since 77% of patients stayed for  $\geq 6$  months. Patients in DiabetIMSS had a higher frequency of adequate metabolic control than diabetic patients who have been received usual individual care in Mexico or other countries.

**Key words:** glucose control, DiabetIMSS program.

## ANTECEDENTES

En la mayor parte de los países la diabetes mellitus es actualmente la principal enfermedad crónica y 90% de los pacientes tienen el tipo 2. México tiene una de las cifras más altas de diabetes mellitus, con prevalencia de 8%.<sup>1,2</sup> El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) da cuidados médicos a 60% de la población del país, la diabetes mellitus es la principal causa de egresos y en 2010 el costo total anual en el IMSS por diabetes mellitus tipo 2 fue de 452 millones de dólares, el equivalente a 3% del total de sus gastos,<sup>3</sup> lo que indica que la diabetes mellitus tiene gran repercusión en los sistemas de salud.

Los sujetos con diabetes mellitus tienen significativamente mayor riesgo de complicaciones graves, como infarto de miocardio, enfermedad

vascular cerebral, ceguera, insuficiencia renal y amputación de miembros pélvicos. Debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, el paciente con diabetes mellitus requiere cuidados médicos continuos y de autocuidado para prevenir esas complicaciones a corto plazo y disminuir el riesgo de complicaciones a largo plazo. Los ensayos clínicos han demostrado que el control metabólico adecuado de la diabetes mellitus (hemoglobina glucosilada de 6.5% o menos) reduce la incidencia de complicaciones macro y microvasculares.<sup>4-6</sup> Sin embargo, sólo una pequeña proporción de pacientes tiene buen control metabólico en países industrializados<sup>7</sup> y en América Latina<sup>8</sup> y México.<sup>9-12</sup> Mejorar el control metabólico del paciente con diabetes mellitus constituye un desafío, de ahí la necesidad de innovaciones en la organización de los servicios de salud. De esta manera, han surgido

programas para el tratamiento de la diabetes mellitus que incluyen un formato de atención grupal mediante la interacción y desarrollo de relaciones colaborativas entre miembros de un grupo y el equipo de salud.<sup>13</sup> En comparación con la atención habitual, la atención grupal tiene ventajas porque ofrece apoyo emocional y social de personas con experiencias similares y sirve como modelo a pacientes en circunstancias parecidas para favorecer la capacidad de lograr metas.<sup>13</sup> La atención grupal incluye programas para alcanzar el control metabólico adecuado,<sup>14-17</sup> programas de educación del paciente acerca de su enfermedad o autocuidado de la misma,<sup>18</sup> intervenciones para realizar cambios en el estilo de vida<sup>19</sup> y control de peso.<sup>19,20</sup> Se ha demostrado que este tipo de intervenciones a través de programas de atención grupal son costo-efectivas, porque disminuyen el número de días de hospitalización<sup>21</sup> y la mortalidad<sup>22</sup> y aumentan la calidad de vida<sup>23</sup> del paciente con diabetes mellitus. Para que un programa de este tipo logre éxitos a mediano y largo plazo es necesario que la atención de los pacientes con diabetes se conciba como un sistema integrado y coordinado en el que todos los participantes, incluidos el paciente y su familia, trabajen en equipo. Debido al efecto social y económico de la diabetes en México, el IMSS puso en marcha en 2008 el Programa Institucional para la Prevención y Atención de la Diabetes Mellitus (DiabetIMSS). Este programa consiste en capacitar a equipos multidisciplinarios en el modelo de atención médico asistencial y de educación grupal que se centra en la atención del paciente y de su familia. Su objetivo es enseñar al paciente a modificar su estilo de vida para alcanzar las metas de control metabólico a través de los parámetros normales de glucosa, lípidos y presión arterial, así como a identificar de manera temprana las complicaciones asociadas con la diabetes mellitus.<sup>24,25</sup> A excepción de un estudio realizado en México en 2005,<sup>14</sup> no se ha dado un seguimiento adecuado a este proceso de atención integral del paciente con diabetes

mellitus, por lo que es trascendental evaluar el programa DiabetIMSS, ello permitirá al médico familiar valorar los cambios en el estilo de vida del paciente, de éste con su familia y con su entorno, que repercuten en su apego terapéutico y su estado de salud.

El objetivo del estudio fue conocer el efecto en la glucemia sanguínea y somatometría de los pacientes con diabetes mellitus que asistieron al programa de educación de atención grupal DiabetIMSS.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que durante 2010 y 2011 se integraron al programa DiabetIMSS en la Unidad de Medicina Familiar (UMF) núm. 39 en Tecate, Baja California, México. Para este estudio se analizaron variables sociodemográficas (sexo, edad), tiempo de evolución de la diabetes mellitus, fecha de ingreso y de egreso del módulo, peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, glucosa sanguínea, número de consultas y duración en el programa DiabetIMSS.

### Módulo DiabetIMSS

El programa DiabetIMSS está integrado por un equipo multidisciplinario. El médico familiar del módulo proporciona atención médica, asesoría clínica a pacientes, familiares e integrantes del equipo. El grupo multidisciplinario otorga mensualmente atención simultánea en sesiones grupales y consulta médica durante un año.<sup>24,25</sup> Los criterios para el envío de los pacientes por el médico familiar al módulo DiabetIMSS son: padecer cualquier tipo de diabetes mellitus, sin complicaciones crónicas ni deterioro cognitivo y con apoyo familiar. Durante su estancia en DiabetIMSS, mensualmente y durante un año,



se realiza al paciente somatometría (medición del peso, la talla, el IMC y la circunferencia de cintura), medición de la presión arterial y determinación de glucosa sanguínea y hemoglobina glucosilada (HbA1c). El paciente pasa a consulta médica y posteriormente participa en sesiones grupales mensuales que incluyen conocimientos básicos relacionados con la diabetes mellitus, su tratamiento, autocuidado, hipoglucemia, actividad física, cuidado de los pies y dieta.<sup>26</sup>

### Definiciones

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se consideró peso bajo un índice de masa corporal menor de 18.5 kg/m<sup>2</sup>, peso normal cuando el IMC era de 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso cuando era de 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad cuando era  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>27</sup> Se consideró circunferencia de cintura anormal si ésta era mayor de 102 y 88 cm en hombres y mujeres, respectivamente y se consideró control metabólico adecuado cuando la glucosa sanguínea en ayunas de los pacientes al final del programa DiabetIMSS fue igual o menor 130 mg/dL.<sup>24</sup>

### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva. Las variables continuas se expresaron como promedio  $\pm$  desviación estándar y las variables categóricas en porcentajes. Para evaluar los cambios observados entre la valoración basal y final en el peso, glucosa sanguínea, HbA1c, colesterol y triglicéridos se utilizó la prueba de t Student pareada para variables continuas, Se utilizaron tablas de contingencia de 2x2 para evaluar si las variables edad, sexo y evolución de la diabetes mellitus se asociaron con glucosa en ayunas normal al final del programa DiabetIMSS. La significación estadística se consideró significativa si el valor de p fue  $\leq 0.05$ . La captura y análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS versión 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Valoración basal

De enero de 2010 a mayo de 2011 acudieron 698 pacientes al programa DiabetIMSS, de los que 531 tuvieron datos completos de glucemia al inicio y final del programa. La edad promedio ( $\pm$  desviación estándar) fue de  $54.8 \pm 12.6$  años, 58% eran mujeres, con tiempo de evolución promedio de la diabetes mellitus tipo 2 de  $86 \pm 82$  meses y el número promedio de consultas que recibieron en el programa DiabetIMSS fue de 8.2 consultas por paciente (Cuadro 1).

### Cambios en la glucosa sanguínea

Después de estar en el programa DiabetIMSS en promedio  $8.4 \pm 3.2$  meses, en comparación con la primera consulta a DiabetIMSS, la glucosa

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que acudieron al programa DiabetIMSS durante 2010-2011 (n=531)

Edad, años	54 $\pm$ 11.6%
Sexo femenino, n (%)	312 (58.2)
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus (meses)	89 $\pm$ 82 (1-480)
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus n (%)	
1-5 años	270 (50.8)
6-10 años	139 (26.2)
$\geq 11$ años	122 (23)
Pacientes con seis o más consultas en DiabetIMSS, n (%)	409 (77)
Glucosa sanguínea al inicio del programa DiabetIMSS, mg/dL	165 $\pm$ 72
Peso (kg)	81.01 $\pm$ 16.1
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	32.2 $\pm$ 5.7
Peso bajo, n (%)	2 (0.4)
Peso normal, n (%)	23 (4.3)
Sobrepeso, n (%)	198 (37.3)
Obesidad, n (%)	308 (58)
Circunferencia de cintura anormal, n (%)	420 (79.1)

en sangre en ayunas disminuyó ( $165.4 \pm 72.9$  a  $153.6 \pm 67.6$  mg/dL,  $p = 0.002$ ); 211 (39.7%) pacientes tenían valores de glucosa normales al ingresar al programa DiabetIMSS y 251 (47.3%) al finalizar el programa. Los valores de glucosa disminuyeron pero no a concentraciones normales o se mantuvieron anormales ( $\geq 131$  mg/dL) en 164 (30.9%) pacientes y en 76 (14.3%) los valores de glucosa en sangre cambiaron de normales a anormales.

Los pacientes que tuvieron glucemia normal ( $< 130$  mg/dL) al final de su estancia en DiabetIMSS fueron con más frecuencia del sexo femenino (53 vs 47%,  $p = 0.01$ ), tuvieron mayor edad ( $55.8 \pm 11.3$  vs  $53.8 \pm 11.5$  años,  $p = 0.04$ ) y tuvieron menor tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 ( $73.5 \pm 83.7$  vs  $98.3 \pm 79.6$  meses,  $p = 0.001$ ). La glucosa sanguínea normal o anormal al final de permanecer en DiabetIMSS no se asoció con el número de consultas por paciente o la edad del paciente (Cuadro 2).

### Cambios en el peso

Hubo una pérdida de peso promedio en 281 (52.9%) pacientes de  $2.9 \pm 2.5$  kg; 203 (38.2%) ganaron peso y 47 (8.9%) mantuvieron su peso. En comparación con la valoración basal, al final de la permanencia en DiabetIMSS se incrementó el porcentaje de pacientes con peso normal de 23 (4.3%) a 37 (5.1%), de pacientes con obesidad de 308 (58%) a 314 (59.1%) y disminuyó el porcentaje de pacientes con sobrepeso de 191 (37.3%) a 184 (34.7%).

### DISCUSIÓN

Es necesario que los pacientes con diabetes mellitus adopten y mantengan cambios en el estilo de vida y conductas relacionados con la dieta, el ejercicio, el control glucémico e integración a los servicios de salud. La implementación del programa DiabetIMSS está basado en sesiones educativas de grupo con el propósito de mejorar el control metabólico y prevenir o retrasar

**Cuadro 2.** Relación entre edad, sexo, peso y evolución de la diabetes mellitus con glucemia normal y anormal después de estar en el programa DiabetIMSS

Variable	Glucemia al final del programa DiabetIMSS		
	Normal* n=251	Anormal n=280	P
Sexo, n (%)			
Femenino	134 (53)	178 (68)	0.01
Masculino	117 (47)	102 (36)	
Edad, años	$55.5 \pm 11.34$	$53 \pm 11.3$	0.001
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus (meses)	$77.5 \pm 83.2$	$98.8 \pm 76.6$	0.001
Peso, n (%)			
Pérdida de peso de 5% o más	142 (57)	139 (50)	0.11
Ganancia de peso	109 (43)	141 (50)	
Asistencia al programa DiabetIMSS, n (%)			
Seis o más consultas	192 (76)	217 (77)	0.78
Menos de seis consultas	59 (23)	63 (22)	

\* Glucosa sanguínea en ayunas igual o menor a 130 mg/dL.



la aparición de complicaciones de la diabetes mellitus.

En este estudio descriptivo hubo buen apego al programa porque 77% de los pacientes permaneció en él durante seis meses o más. Después de permanecer ocho meses en DiabetIMSS se observó aumento en el porcentaje de valores normales de la glucosa sanguínea y disminución de peso. La glucosa sanguínea normal al final de la permanencia en el programa DiabetIMSS fue significativamente más frecuente en mujeres, en pacientes con mayor edad (> 56 años) y con tiempo de evolución menor de la diabetes mellitus (menos de cinco años).

Los estudios transversales<sup>16,18,23</sup> y los ensayos clínicos con distribución al azar<sup>14,17,20</sup> en los que se compara la atención grupal utilizando programas multidisciplinarios para el tratamiento de la diabetes mellitus a través de incorporar principios de autocuidado de la enfermedad *versus* la atención habitual (individual) han mostrado que en los adultos con diabetes mellitus hay mejoría significativa en el control metabólico (disminución de la HbA1c o de la glucosa plasmática en ayunas), mejoría en la calidad de vida de los pacientes y de las prácticas de cuidado preventivo, como la medición de la glucosa y el cuidado de los pies. El único estudio realizado en México que evalúa la efectividad en el control metabólico de la diabetes mellitus de la atención grupal en comparación con la atención habitual se realizó en 2005<sup>14</sup> después de 15 meses de seguimiento. En comparación con la atención habitual, los pacientes con atención grupal tuvieron significativamente valores menores de glucosa plasmática en ayunas ( $155.3 \pm 59.5$  vs  $175.7 \pm 67.7$  mg/dL,  $p \leq 0.01$ ) y disminución de 10% de su peso ( $7.4$  vs  $4\%$ ,  $p < 0.001$ ). Asimismo, hubo una frecuencia significativamente mayor de glucosa plasmática normal ( $\leq 130$  mg/dL) en los pacientes con atención grupal ( $32.7$  vs  $22.5\%$ ,  $p = 0.001$ ).

En nuestro estudio se observó significativamente mejor control metabólico en los pacientes con mayor edad y evolución menor de la diabetes mellitus. En la práctica clínica se ha observado que la educación de los pacientes con diabetes mellitus de corta evolución se asocia con mejor control metabólico y mejoría en el autocuidado de su enfermedad.<sup>6,16,28</sup> Lo anterior es importante porque el control temprano y oportuno de los factores de riesgo asociados con las complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad puede ser benéfico al disminuir la incidencia de las mismas. Asimismo, se ha demostrado que el adulto joven con diabetes mellitus amerita una atención más puntual de la diabetes.<sup>6</sup>

Se ha reportado que el modelo de atención de diabetes en México es ineficaz<sup>9</sup> debido a que una gran proporción de los pacientes con diabetes mellitus no alcanza el control metabólico.<sup>11,12</sup> Se ha observado, por ejemplo, que sólo 50% realiza el automonitoreo de la glucosa, 26% ha recibido educación en diabetes mellitus<sup>1</sup> y 6 a 30% de los pacientes logra alcanzar un valor normal de HbA1c ( $< 7\%$ ).<sup>9,12</sup> Recientemente se publicó el control y apego a prácticas preventivas en estadounidenses adultos con diabetes mellitus de 1999 a 2010. Los resultados de este estudio nacional de vigilancia muestran que hubo apego a prácticas preventivas, como la determinación anual del perfil de lípidos y examen de la cavidad bucal, los ojos y los pies; educación del paciente al momento del diagnóstico de la diabetes y monitoreo de las concentraciones de glucosa en sangre una o más veces al día. La proporción de pacientes con mal control metabólico disminuyó 5.8 puntos porcentuales y se incrementó significativamente la proporción de pacientes que alcanzaron valores normales de HbA1c, de presión arterial y de colesterol de baja densidad. Sin embargo, en 33.4 a 48.7% de los sujetos con diabetes mellitus no se logró el control metabólico adecuado y sólo 14.3% de los pacientes logró el control adecuado de los

tres parámetros mencionados y la suspensión de tabaquismo.<sup>29</sup>

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones debido a la desventaja metodológica de tratarse de un estudio retrospectivo y no un estudio observacional con distribución al azar, por lo que no pueden controlarse diversos factores de confusión. El control metabólico sólo se evaluó al inicio y final de la estancia de los pacientes en el programa DiabetIMSS y no se incluyó la HbA1c en nuestra definición de control metabólico debido a que muy pocos pacientes tuvieron la determinación de HbA1c al inicio del programa DiabetIMSS. Sin embargo, cuando los pacientes finalizaron el programa, 300 sujetos tuvieron determinación de HbA1c y ésta fue normal (< 7%) en 189 (63%). Tampoco evaluamos la aparición de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus durante la estancia de los pacientes en el programa DiabetIMSS, lo que es importante porque una de las metas a lograr en el control de los padecimientos crónicos como la diabetes mellitus es la ausencia de complicaciones, lo que indica buen control de la enfermedad. Se necesitan estudios prospectivos y preferentemente ensayos clínicos para continuar con la promoción y avance del conocimiento del tratamiento de la diabetes de manera grupal, como el programa DiabetIMSS.

## REFERENCIAS

- Villalpando S, Shamah-Levy T, Rojas R, Aguilar-Salinas CA. Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993-2006. *Salud Pública Méx* 2010;52:S72-S79.
- Escobedo de la Peña J, Buitrón-Granados LV, Ramírez-Martínez JC, Chavira-Mejía R, et al. Diabetes in Mexico. CARMELA study. *Cir Cir* 2011;79:424-431.
- Rodríguez Bolaños R de L, Reynales Shigematsu LM, Jiménez Ruíz JA, Juárez Márquez SA, Hernández Avila M. Direct costs of medical care for patients with type 2 diabetes mellitus in Mexico micro-costing analysis. *Rev Panam Salud Publica* 2010;28:412-420.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
- Stratton IM, Adler AI, Andrew H, Neil W, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
- Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004;291:335-342.
- Gagliardino JJ, De la Hera M, Siri F, Grupo de Investigación de la red QUALIDIAB. Evaluation of the quality of care for diabetic patients in Latin America. *Rev Panam Salud Pública* 2001;10:309-317.
- González-Villalpando C, López-Ridaura R, Campuzano JC, González-Villalpando ME. The status of diabetes care in Mexican population: are we making a difference? Results of the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Púb Méx* 2010;52:S36-S43.
- Villalpando S, De la Cruz V, Rojas R, Shamah-Levy T, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud Púb Méx* 2010;52:S19-S26.
- Fanghanel-Salmón G, Sánchez-Reyes L, Chiquete Anaya E, de la Luz Castro J, Escalante Herrera A. Multicenter international registry to evaluate the clinical practice delivered to patients with type 2 diabetes mellitus: a sub-analysis of the experience in Mexico. *Gac Méd Méx* 2011;147:226-233.
- Lavalle-González FJ, Chiquete E, de la Luz J, Ochoa-Guzmán A, et al. Achievement of therapeutic targets in Mexican patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2012;59:591-598.
- Jaber R, Braksmajer A, Trilling J. Group visits for chronic illness care: models, benefits and challenges. *Fam Pract Manag* 2006;13:37-40.
- Salinas-Martínez AM, Garza-Sagástegui MG, Cobos-Cruz R, Núñez-Rocha GM, et al. Effects of incorporating group visits on the metabolic control of type 2 diabetic patients. *Rev Med Chil* 2009;137:1323-1332.
- Stern E, Benbassat CA, Goldfracht M. Impact of a two-arm educational program for improving diabetes care in primary care centers. *Int J Clin Pract* 2005;59:1126-1130.
- Kim MY, Suh S, Jin SM, Kim SW, et al. Education as prescription for patients with type 2 diabetes mellitus: compliance and efficacy in clinical practice. *Diabetes Metab J* 2012;36:452-459.
- Trento M, Passera P, Tomalino M, Bajardi M, Pomero F, Allione A, et al. Group visits improve metabolic control in type 2 diabetes: a 2-year follow-up. *Diabetes Care* 2001;24:995-1000.
- Balamurugan A, Rivera M, Jack L Jr, et al. Barriers to diabetes self-management education programs in underserved



- rural Arkansas: implications for program evaluation. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A15.
19. Ma J, Yank V, Xiao L, Lavori PW, et al. Translating the diabetes prevention program lifestyle intervention for weight loss into primary care: a randomized trial. *JAMA Intern Med* 2013;173:113-121.
  20. D'Eramo-Melkus GA, Wylie-Rosett J, Hagan JA. Metabolic impact of education in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:864-869.
  21. Ostermann H, Hoess V, Mueller M. Efficiency of the Austrian disease management program for diabetes mellitus type 2: a historic cohort study based on health insurance provider's routine data. *BMC Public Health* 2012;12:490.
  22. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
  23. Rasekaba TM, Graco M, Risteski C, Jasper A, et al. Impact of a diabetes disease management program on diabetes control and patient quality of life. *Popul Health Manag* 2012;15:12-19.
  24. Gil-Velázquez L, Sil-Acosta M, Domínguez SE, Torres-Arreola LP. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Disponible en: [http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/000GER\\_DiabetesMellitus.pdf](http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/000GER_DiabetesMellitus.pdf).
  25. Gil-Velázquez LE, Sil-Acosta MJ, Aguilar-Sánchez L, Echeverría-Zuno S, et al. Perspective on type 2 diabetes mellitus in the Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013;51:58-67.
  26. Gamiochipi M, Haua NK, Valdez GL, Vázquez EF y col. Programa de educación en diabetes. México: Dirección de Prestaciones Médicas. Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009;1-129.
  27. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
  28. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA* 1999;28:2005-2012.
  29. Ali KM, McKeever BK, Saaddine BJ, Cowie CC, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care 1999-2010. *N Engl J Med* 2013;368:1613-1624.



# Onicomycosis en infección por VIH. Pacientes con y sin profilaxis con fluconazol

## RESUMEN

**Antecedentes:** las enfermedades de la piel son hallazgos comunes durante el curso de la infección por VIH. La onicomycosis es cuatro veces más frecuente en la población inmunosuprimida, con incidencia estimada entre 46 y 80%.

**Objetivo:** describir los casos de onicomycosis en pacientes con VIH con o sin tratamiento profiláctico con fluconazol.

**Material y método:** estudio descriptivo, abierto, observacional, prospectivo y transversal efectuado en pacientes con infección por VIH referidos al servicio de Dermatología del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec. En todos los casos se tomó una muestra para estudio micológico de la uña del primer dedo del pie, con o sin cambios clínicos sugerentes de onicomycosis. Los datos recopilados fueron: edad, género, tiempo de diagnóstico de la infección por VIH, conteo de linfocitos CD4, carga viral, tratamiento profiláctico con fluconazol al momento de la consulta dermatológica, clasificación de la manifestación clínica de la onicomycosis y estudio micológico que incluyó KOH y cultivo.

**Resultados:** se incluyeron 29 pacientes, de los que 15 se diagnosticaron con onicomycosis. La forma clínica más frecuente fue la distrófica total. Siete cultivos resultaron positivos, el agente causal más común fue *Trichophyton rubrum*. De los pacientes con onicomycosis, 7 recibían tratamiento profiláctico con fluconazol por inmunosupresión, de éstos, 2 tuvieron onicomycosis distrófica total y 5 onicomycosis subungueal distal y lateral.

**Conclusiones:** el fluconazol es un antifúngico indicado por otro motivo diferente a la onicomycosis, puede disminuir el grado de afectación, pero no impide la infección.

**Palabras clave:** onicomycosis, VIH, fluconazol, profilaxis.

# Onychomycosis in HIV-infection. Patients with and without prophylaxis with fluconazole

## ABSTRACT

**Background:** Skin disorders are commonly seen during the course of HIV infection. Onychomycosis is four times more common in the immunosuppressed population and its frequency is 46-80%.

Mónica Martín-del Campo<sup>1</sup>  
Ramón Felipe Fernández-Martínez<sup>2</sup>  
Gabriela Moreno-Coutiño<sup>2</sup>  
Roberto Arenas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sección de Dermatología, Centro Médico ISSEMyM Ecatepec.

<sup>2</sup> Sección de Micología, División de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Recibido: 5 de mayo 2014

Aceptado: 23 de julio 2014

**Correspondencia:** Dr. Roberto Arenas  
rarenas98@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Martín-del Campo M, Fernández-Martínez RF, Moreno-Coutiño G, Arenas R. Onicomycosis en infección por VIH. Pacientes con y sin profilaxis con fluconazol. Med Int Méx 2014;30:534-537.



**Objective:** To describe the cases of onychomycosis in patients with HIV with or without prophylactic treatment with fluconazole.

**Material and method:** A descriptive, observational, prospective and transversal study of patients with HIV referred to the dermatology service of Medical Center ISSEMyM Ecatepec, Mexico. A nail-scraping sample from toenails was taken from every patient, with or without clinical appearance of onychomycosis. Recorded data were: age, gender, time of HIV diagnosis, CD4 lymphocyte count, viral load, if they were receiving prophylactic oral fluconazole, clinical presentation of onychomycosis and mycological study including KOH and culture.

**Results:** Twenty-nine patients were included. Fifteen cases were diagnosed with onychomycosis. The most common clinical presentation was total dystrophic onychomycosis. Seven cultures were positive, and the most common fungal agent was *Trichophyton rubrum*. Of these patients with onychomycosis, 7 were receiving prophylactic fluconazole for immunosuppression, and of these, 2 had total dystrophic onychomycosis and 5 subungueal distal and lateral onychomycosis.

**Conclusion:** Oral fluconazole is prescribed by a different indication than onychomycosis, this mycosis can be reduced during prophylaxis, but it is not enough to eliminate the etiological agent.

**Key words:** onychomycosis, HIV, fluconazole, prophylaxis.

## ANTECEDENTES

Las enfermedades de la piel son una complicación muy frecuente durante el curso de la infección por VIH, afectan a más de 90% de los casos. A menudo son la primera manifestación de la enfermedad y son marcador de progresión a SIDA.<sup>1</sup> A medida que el virus se replica y se disemina, disminuye la población de linfocitos T CD4, lo que pone en riesgo al paciente de adquirir enfermedades oportunistas ( $CD4 < 200/mm^3$ ).<sup>2</sup>

Las infecciones por dermatofitos, extensas de la piel y onicomycosis en pacientes con VIH/SIDA tienen incidencia elevada que se estima entre 46 y 80% de los pacientes que llegan a etapas avanzadas de la enfermedad; su frecuencia es cuatro veces mayor que en la población general.

La onicomycosis generalmente es ocasionada por dermatofitos; sin embargo, también puede ser por levaduras o mohos no dermatofitos; el dermatofito más frecuente es *Trichophyton rubrum* y, en menor medida, *T. mentagrophytes*; le siguen en frecuencia *Candida sp.*<sup>3,4</sup> y los mohos no dermatofitos, hongos saprófitos ambientales con poca capacidad queratinolítica.<sup>3-10</sup>

El objetivo de este trabajo es describir los casos de onicomycosis en pacientes con VIH con o sin tratamiento profiláctico con fluconazol.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, abierto, observacional, prospectivo y transversal que incluyó a pacientes VIH positivos ingresados en la base de datos del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec, dependiente

del registro de la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, de la Secretaría de Salud, atendidos entre el 1 mayo y el 31 diciembre de 2010, que fueron enviados al servicio de Dermatología del mismo hospital.

Los datos recopilados fueron: edad, género, tiempo de diagnóstico de la infección por VIH, conteo de linfocitos CD4, carga viral, tratamiento profiláctico con fluconazol en el momento de la consulta dermatológica, clasificación de la manifestación clínica de la onicomiosis y estudio micológico.

Para la toma de la muestra se realizó un raspado de la uña del primer dedo del pie, con o sin alteraciones, con una hoja de bisturí; a las muestras se les practicó examen directo con hidróxido de potasio (KOH) a 20% y negro de clorazol; se cultivaron en agar dextrosa de Sabouraud con cloranfenicol y cicloheximida y se incubaron durante 21 días a temperatura ambiente. Posteriormente se realizó examen microscópico del cultivo con azul de lactofenol.

Las muestras que tuvieron crecimiento de *Candida* sp se sembraron en CHROMagar *Candida*® para tipificar la especie. Cuando se obtuvieron mohos no dermatofitos se repitió la toma de la muestra y su procesamiento para la confirmación del resultado.

## RESULTADOS

Se estudiaron 29 pacientes, 24 hombres y 5 mujeres, con límites de edad de 27 y 59 años (promedio de 39.7 años); 27% se clasificó con SIDA. En el examen clínico, 15 pacientes tenían alteraciones ungueales y se confirmó onicomiosis (51.7%). De éstos, 8 (53.3%) tenían onicomiosis distrófica total, 3 (20%) onicomiosis blanca superficial y 4 (26.6%) onicomiosis subungueal distal y lateral. El examen directo resultó positivo en 13 pacientes (86.6%). Dos casos negativos en el examen directo (13.3%) tuvieron el cultivo positivo (Cuadro 1).

Los cultivos positivos fueron siete, de éstos, cuatro se identificaron con *T. rubrum*, uno con *E. floccosum* y dos con *Candida* spp. En dos pacientes en quienes se aisló en el primocultivo a un moho no dermatofito no se pudo confirmar que fuera el agente causal de onicomiosis (Cuadro 2).

**Cuadro 1.** Tipos clínicos de onicomiosis en pacientes con VIH que reciben o no fluconazol

	Con fluconazol	Sin fluconazol	Sin onicomiosis y sin fluconazol
Onicomiosis subungueal distal y lateral	4 (14%)	0	-
Onicomiosis distrófica total	2 (7%)	6 (21%)	-
Onicomiosis blanca superficial	1 (3%)	2 (7%)	-
Sin onicomiosis	8 (28%)	7 (24%)	14 (48%)

**Cuadro 2.** Agentes causantes de onicomiosis en pacientes con VIH que reciben o no fluconazol

Cultivos	Con fluconazol (7/15)	Sin fluconazol (8/15)
<i>Trichophyton rubrum</i>	2 (29%)	2 (29%)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0	1 (14%)
<i>Candida</i> sp	1 (14%)	1 (14%)

De los 15 pacientes con onicomiosis confirmada, 7 (47%) estaban recibiendo fluconazol profiláctico (200 mg/día) por inmunosupresión, mientras que 8 pacientes no lo estaban recibiendo.

Los 29 pacientes tuvieron cuentas de linfocitos CD4 con límites de 37 y 1,150/mm<sup>3</sup>, las cifras menores se observaron en los pacientes que recibieron fluconazol profiláctico, quienes en su mayoría, además, tenían cargas virales superiores a 10,000 copias.



## DISCUSIÓN

Las uñas son sitios vulnerables a infecciones fúngicas a consecuencia de la disfunción de los linfocitos CD4 y de las células de Langerhans, lo que coincide con la forma clínica más frecuente reportada en la bibliografía y en este estudio, la onicomycosis distrófica total, que es la afección más extensa de la lámina ungueal.

El fluconazol es un antifúngico oral eficaz contra *Candida* y dermatofitos, detectable en la lámina ungueal a las dos semanas del inicio del tratamiento. Las altas concentraciones que mantiene permiten que se indique a dosis semanales, lo que es una ventaja para pacientes que reciben muchos otros medicamentos. Sin embargo, su efectividad contra los dermatofitos es inferior comparada con la de otros medicamentos, como el itraconazol y la terbinafina, por lo que no se considera un tratamiento de primera línea.<sup>11</sup>

Los pacientes que viven con VIH/SIDA con menos de 200-250 CD4/mm<sup>3</sup> tienen 40% de posibilidades de padecer una infección fúngica oportunista. Por ello es común que se les indiquen dosis diarias de fluconazol como profilaxis, principalmente contra criptococosis y candidosis,<sup>12</sup> como fue el caso de 7 de los 29 pacientes estudiados.

Ambos grupos (con y sin fluconazol) tuvieron incidencia similar de onicomycosis y los agentes causales fueron los mismos; sin embargo, los pacientes con menor afección recibían tratamiento profiláctico con fluconazol, por lo que puede concluirse que aunque el antifúngico no es el tratamiento ideal contra la onicomycosis en población inmunocompetente, sí provee cierta mejoría clínica en los sujetos inmunodeprimidos, por lo que se sugiere que en los pacientes con tratamiento profiláctico con fluconazol contra infecciones fúngicas oportunistas, en quienes además se haya corroborado el diagnóstico de onicomycosis, se continúe al menos el tratamiento tópico al suspender el fluconazol por mejoría

del estado inmunológico (aumento de linfocitos CD4 y carga viral indetectable en sangre periférica). Esto aprovecharía las dosis de fluconazol administradas que como efecto agregado reducen o curan la onicomycosis.

No debe olvidarse que aunque la onicomycosis no es una enfermedad que pone en riesgo la vida del paciente, hay innumerables estudios que sustentan que esta onicopatía debe ser tratada porque afecta de manera importante la autoestima y la salud mental de los que la padecen y también puede ser la vía de entrada de una micosis sistémica oportunista.<sup>13</sup>

## REFERENCIAS

1. Creed R, Morrison LK, Ravanfar P, Mendoza N, Tying S. Skin complications of HIV infection. *Expert Rev Dermatol* 2009;5:509-521.
2. Calle J, Cardona N. Micosis más prevalentes en paciente con VIH/SIDA, correlación con el estado inmunológico del huésped. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2006;17:211-220.
3. Rugeles MJ, Vasquez L. Etiología y características clínicas de la onicomycosis en un grupo de pacientes inmunosuprimidos. *Infec Tro* 2001;5:7-13.
4. Larruskian J, Idigoras P, Mendiola J. Onicomycosis: diagnóstico y tratamiento. *Inf Ter Salud* 2008;32:83-92.
5. Cavallera E, Asbati M. Onicomycosis por hongos filamentosos no dermatofitos. *Dermatología Venezolana* 2006;44:4-10.
6. Khambaty MM, Hsu SS. Dermatology of the patients with HIV. *Emerg Med Clin N Am* 2010;28:355-368.
7. Arenas R, Aristimuño M, Abiega C, Vick R. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana y onicomycosis. *Dermatología venezolana* 1999;37:28-29.
8. Arenas R. Dermatomycosis en México. *Rev Iberoam Micol* 2002;19:63-67.
9. Scher Ret AL. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:939-944.
10. De Magalhaes K, Machado CM, Fonseca II, Carvalhaes J, Delgado M, Sette de Melo R. Hongos filamentosos no dermatofitos: onicomycosis en cuatro pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Iberoam Micol* 2008;25:45-49.
11. Singal A, Khanna D. Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:659-672.
12. Aberg J, Powderly W. HIV: primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections. *Clin Evid (Online)* 2010;28:0908.
13. Tabolli S, Alessandrini L, Gaido J, Sampogna F, et al. Health-related quality of life and nail disorders. *Acta Derm Venereol* 2007;87:255-259.



## La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica

### RESUMEN

La metformina comenzó a utilizarse en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en 1957 en Europa y en 1995 en Estados Unidos. Actualmente es el antihiper glucemiante oral recetado con más frecuencia en todo el mundo. En 1998 el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) demostró los efectos antiaterogénicos de la metformina y más tarde se descubrió que reducía muchos componentes del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico). El Programa de Prevención de Diabetes demostró el potencial de la metformina en la prevención de la diabetes. Su eficacia, seguridad, múltiples beneficios cardiovasculares y metabólicos y la capacidad de poder prescribirse en combinación con todos los demás fármacos antidiabéticos, incluida la insulina, han convertido a la metformina en el fármaco oral de primera línea para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En los últimos años ha surgido evidencia del papel de la metformina en pacientes con VIH y diabetes, hígado graso, así como en no diabéticos, principalmente en sujetos con síndrome metabólico, con intolerancia a la glucosa y mujeres que buscan embarazarse y padecen síndrome de ovario poliquístico. Su papel en la prevención y tratamiento del cáncer podría ser otra línea de investigación de la metformina en el futuro. El objetivo de esta revisión es actualizar acerca de las nuevas directrices de este fármaco.

**Palabras clave:** metformina, aplicaciones.

## Metformin and its current applications in the clinical setting

### ABSTRACT

Metformin began to be used in the treatment of diabetes mellitus type 2 in Europe in 1957 and in the United States in 1995. Recently this drug has been the mostly prescribed oral anti-hyperglycaemic agent all over the world. In 1998 the United Kingdom Prospective Diabetes study demonstrated the anti-atherogenic effects of metformin and later it was discovered that the components of the syndrome of resistance to insulin (metabolic syndrome) were reduced with metformin. The Diabetic Prevention Program demonstrated the potential of metformin in the prevention of diabetes. Its efficiency, safety, multiple cardiovascular and metabolic benefits and its capacity to be combined with other antidiabetic drugs, which included insulin, have converted metformin the first option for the treatment of patients with diabetes mellitus type 2. In the last years it has been evident the role of metformin in patients with VIH and diabetes, fatty liver, as well as non diabetic patients mainly those with metabolic syndrome, with impaired glucose tolerance and women with desire to get pregnant, but suffer from polycystic ovarian syndrome. The role for prevention and treatment of cancer could be another development line of metformin in the future. The objective of this review is to update the new options for the use of this drug.

**Key words:** metformin, applications.

María Guadalupe Castro-Martínez<sup>1</sup>  
Viviana Castillo-Anaya<sup>1</sup>  
Abraham Ochoa-Aguilar<sup>1</sup>  
Sergio A Godínez-Gutiérrez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Jefatura de Posgrado, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México, DF.

<sup>2</sup> Jefatura de la División de Medicina, Hospital Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco.

Recibido: 23 de enero 2014

Aceptado: 28 de mayo 2014

**Correspondencia:** Dra. María Guadalupe Castro Martínez  
diabetesdos@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como**

Castro-Martínez MG, Castillo-Anaya V, Ochoa-Aguilar A, Godínez-Gutiérrez SA. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. Med Int Méx 2014;30:562-574.



## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que tienen como fenotipo común diferentes grados de resistencia a la insulina, alteraciones en la secreción de insulina por el páncreas y aumento de la producción de glucosa por el hígado<sup>1</sup> como los principales defectos. La historia natural de la diabetes mellitus tipo 2 va precedida por periodos variables de trastornos subclínicos del metabolismo de la glucosa, que se clasifican respectivamente como glucemia en ayuno alterada y alteración en la tolerancia a la glucosa.<sup>2</sup> Con el paso de los años se ha buscado un tratamiento contra la mayor parte de las características patológicas de la diabetes mellitus tipo 2, la metformina es uno de los fármacos más prescritos.

La principal indicación de la metformina es el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, sus efectos principales son: la reducción de la producción hepática de glucosa y el aumento de la utilización periférica de la glucosa dependiente de insulina;<sup>1</sup> sin embargo, los efectos terapéuticos de la metformina no se limitan sólo a su capacidad para disminuir la glucosa sanguínea, sino que además tiene efectos pleiotrópicos<sup>3</sup> en otros tejidos afectados por la resistencia a la insulina, como el músculo esquelético, el tejido adiposo, el sistema vascular y los ovarios, por lo que las aplicaciones clínicas de la administración de este fármaco se han incrementado en los últimos años (Cuadro 1). Lo anterior se debe a

que el mecanismo de acción de la metformina altera otras vías metabólicas, lo que le da capacidades terapéuticas diferentes a su función como fármaco antidiabético.<sup>3</sup> Esta revisión describe su mecanismo de acción y las funciones que este medicamento ejerce como antidiabético y en el tratamiento de otras afecciones.

## Historia

La metformina forma parte de la familia de las biguanidas, un grupo de medicamentos que proceden de la guanidina, un derivado de *Galega officinalis*, planta que se ha usado desde la época medieval para el tratamiento de la diabetes.<sup>4,5</sup> La metformina se introdujo a finales de la década de 1950 prescribiéndose en grandes cantidades como tratamiento de elección de la diabetes mellitus 2.<sup>5</sup> Sin embargo, las biguanidas se retiraron de su uso clínico en muchos países debido a que se demostró su relación con la acidosis láctica y en 1977, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) ordenó el retiro de estos fármacos del mercado.<sup>6,7</sup> A pesar de ello la metformina se siguió prescribiendo en Europa, Canadá y México para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>8</sup>

A lo largo de 50 años de administración, la metformina se ha convertido en el antidiabético oral recetado con más frecuencia en México y en Europa y es parte del esquema básico de tratamiento.<sup>9-11</sup> Sin embargo, su utilidad como antidiabético no es la única demostrada. En 1998 el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido demostró los efectos antiaterogénicos de este fármaco,<sup>12</sup> más tarde se descubrió que reducía significativamente muchos componentes del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico). Otro estudio de referencia, el Programa de Prevención de Diabetes de Estados Unidos, comprobó el potencial de la metformina en la prevención de diabetes.<sup>13</sup> Todos estos

**Cuadro 1.** Aplicaciones clínicas de la metformina

Diabetes mellitus tipo 2	Síndrome de resistencia a la insulina
Obesidad	Síndrome de ovario poliquístico
Cardioprotección	Lipodistrofia asociada con el VIH
Prevención de diabetes	Esteatosis hepática
Embarazo	Cáncer

efectos ocurren por un mecanismo de acción complejo que hasta el día de hoy no se conoce por completo.

### Farmacocinética y mecanismo de acción

Para describir el mecanismo de acción debemos diferenciar sus efectos antidiabéticos y los que se han encontrado en otras vías metabólicas.

Como punto inicial definiremos a la metformina como una molécula hidrofílica básica, cuya difusión pasiva a través de la membrana celular es muy limitada. Su absorción ocurre principalmente por el intestino delgado a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática y se excreta sin cambios en la orina.<sup>14</sup>

Su paso al espacio intracelular se da a razón de los receptores orgánicos de cationes (OCTs) que están divididos en cinco subtipos, de éstos, los tipos OCT1 y OCT3 son los principales implicados en su función antidiabética porque están localizados principalmente en los hepatocitos.<sup>15</sup>

Durante muchos años, el blanco molecular de la metformina había sido elusivo, en 2001 Zhou y colaboradores<sup>16</sup> reportaron que la activación de la proteincinasa activada por AMP (AMPK) estaba asociada estrechamente con los efectos pleiotrópicos de la metformina. La AMPK es una proteína vista como un medidor del estado de energía celular y sistémica y desempeña un papel decisivo en la protección de las funciones celulares en condiciones de bajo valor energético. Es activada por el incremento en la proporción AMP-ATP, que cambia cuando hay desequilibrio en la producción y el consumo de ATP. Cuando el AMP se une a una de las subunidades de la AMPK se genera un cambio conformacional molecular que inhibe la defosforilación de Thr en el bucle de activación de la subunidad  $\alpha$  de esta molécula. Esta AMPK activada cambia a las células de un estado anabólico

a uno catabólico, cerrando las vías de consumo de ATP y restaurando el equilibrio energético. Como resultado de esta activación, la AMPK es capaz de regular las síntesis de glucosa, lípidos y proteínas, así como el crecimiento celular, mientras que se estimula la oxidación de ácidos grasos y el consumo de glucosa.

A pesar de la lógica de este mecanismo, existe evidencia de que la activación de la AMPK por la metformina es secundaria a su efecto en la mitocondria, que constituye el sitio donde se lleva a cabo predominantemente la función de la metformina. El mecanismo exacto por el que la metformina funciona aún no se ha descubierto; sin embargo, se sabe que su efecto ocurre por la inhibición en la cadena respiratoria de la mitocondria de manera específica en el complejo I, sin afectar a los demás complejos. Esto induce la disminución en la oxidación del NADH, del paso de los protones a través de la membrana interna de la mitocondria y del índice de consumo de oxígeno, todo esto lleva a la reducción del gradiente de protones y, por último, a la regulación a la baja de la síntesis de ATP a partir de ADP y Pi.<sup>17</sup>

### Prediabetes

Esta entidad clínica se distingue por una serie de alteraciones metabólicas que preceden a la diabetes en un periodo variable de años; intervenir en este periodo es una estrategia de gran importancia. Varios estudios demuestran que el mejor tratamiento preventivo de la evolución de esta entidad patológica es el cambio en el estilo de vida aunado a ciertas intervenciones farmacológicas, entre las que la metformina es una de las primeras opciones; en el paciente con prediabetes siempre es necesario considerar ambos.<sup>18,19</sup>

Existe evidencia de que la administración de metformina disminuye la progresión de predia-



betes a diabetes y, a pesar de ser menos efectiva como monoterapia que los cambios en el estilo de vida, el buen perfil de bioseguridad y el bajo costo hacen de este fármaco el de elección en el tratamiento conjunto. De hecho, el estudio Biguanidas y Prevención del Riesgo de Obesidad (BIGPRO)<sup>20</sup> demostró que esta aproximación terapéutica modificó las anormalidades metabólicas asociadas con la resistencia a la insulina en individuos que no tenían diabetes, pero sí obesidad central, como: pérdida de peso, disminución de la glucosa e insulina en ayuno, del colesterol LDL, del activador tisular de plasminógeno 1 y de la proteína C reactiva.

Asimismo, otros estudios, como el Programa para la Prevención de Diabetes (DPP)<sup>13</sup> y el estudio Modificaciones en el Riesgo Cardiovascular en Sujetos Obesos y con Sobrepeso (CARMOS),<sup>21</sup> han demostrado efectos deseables, por ejemplo, la metformina disminuye en aproximadamente 31% la aparición de diabetes en pacientes con una curva de tolerancia a la glucosa anormal y realizar cambios en el estilo de vida en conjunto con la metformina puede ser una alternativa de tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. Además, en los pacientes con síndrome metabólico se observó aumentó del colesterol HDL, disminución de la glucosa de ayuno y del colesterol LDL. Por lo que la incidencia de diabetes en sujetos obesos y con sobrepeso disminuyó considerablemente, así como el perfil de riesgo cardiovascular en los pacientes con síndrome metabólico.<sup>22</sup>

#### La metformina en el tratamiento de diabetes mellitus 2 en adolescentes

La prevalencia de diabetes mellitus 2 en pacientes jóvenes se ha incrementado de manera alarmante en las últimas dos décadas, lo que se relaciona con el aumento en la tasa de obesidad. A pesar del aumento mencionado en las tasas de diabetes mellitus 2 en este grupo de edad, no se

ha podido valorar la eficacia de los tratamientos antidiabéticos orales de manera adecuada debido a cambios psicológicos, emocionales y al entorno familiar y socioeconómico.

El estudio Opciones de Tratamiento de la Diabetes Tipo 2 en Adolescentes<sup>23</sup> (TODAY, por sus siglas en inglés) incluyó niños y adolescentes, la mayoría con obesidad, con límites de edad de 10 a 17 años y diagnóstico de diabetes mellitus 2 menor a dos años de evolución. Se incluyeron 699 pacientes, que asignaron al azar a uno de tres grupos: 1) metformina únicamente; 2) tratamiento combinado con metformina y rosiglitazona; 3) metformina más cambios en el estilo de vida basados en alimentación y actividad física. La dosis prescrita de metformina fue de 1,000 a 2,000 mg/día, el objetivo fue aumentar el porcentaje de pacientes en los que se logró un valor de HbA1c < 8. En el grupo de pacientes tratados únicamente con metformina se obtuvo una HbA1c menor a 8 en 49.3%, en el grupo con tratamiento combinado de metformina y rosiglitazona el porcentaje fue de 61.4% y en el de metformina más modificaciones en el estilo de vida fue de 53.4%,  $p < 0.006$ .

Sin embargo, hasta ahora, los únicos medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 en este grupo de edad son la metformina y la glimepirida.<sup>24</sup> El aspecto más importante es la prevención de diabetes mellitus 2 en este grupo de edad, principalmente debido al incremento de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes que conduce al aumento de la diabetes mellitus 2.

#### Diabetes gestacional

La administración de fármacos antidiabéticos orales para el control de la glucemia durante el embarazo es motivo de controversia.<sup>25,26</sup> A

principios del decenio de 1980 se realizaron estudios en los que la metformina se administraba a mujeres sudafricanas con diabetes mellitus gestacional y diabetes mellitus 2, los estudios demostraron seguridad de su administración durante el primer trimestre del embarazo, así como disminución de la mortalidad perinatal, además de que 81.4% de las mujeres con diabetes mellitus gestacional y 46.2% con diabetes mellitus 2 alcanzaron buen control glucémico.<sup>27,28</sup>

El estudio más importante realizado con metformina en mujeres con diabetes mellitus gestacional durante el segundo y tercer trimestre del embarazo es un estudio multicéntrico realizado en Nueva Zelanda y Australia, conocido como estudio MIG (metformina en el embarazo),<sup>28</sup> que incluyó a 751 mujeres con diabetes mellitus gestacional diagnosticadas entre las semanas 20 y 33 del embarazo. Las mujeres se distribuyeron en dos grupos: metformina e insulina. El estudio demostró que la metformina, sola o combinada con insulina, no se asoció con mayor incidencia de complicaciones perinatales en comparación con la insulina sola. Se concluyó que la metformina es efectiva y segura para la madre y para el recién nacido.

### La metformina y la función renal

La metformina se ha asociado desde el decenio de 1970 con la acidosis láctica, con incidencia estimada de 5 por cada 100,000 pacientes por año, principalmente relacionada con la insuficiencia renal; no obstante, como punto inicial, el riesgo de morbilidad y mortalidad asociado con hipoglucemia severa durante el tratamiento con insulina o sulfonilureas sobrepasa, por mucho, el de la acidosis láctica mencionado, por lo que Zanchia y colaboradores recomiendan la administración de este fármaco a pacientes nefrópatas hasta que la tasa de filtración glomerular llegue a 45 mL/min.<sup>29</sup>

Nuevos descubrimientos invitan a proponer a la metformina como el tratamiento de elección en insuficiencia renal en etapas tempranas. Se sabe que la hiperglucemia incrementa la producción de las especies reactivas del oxígeno en las células renales y hasta hace poco tiempo no se había demostrado que ningún fármaco tuviera la capacidad de evitar esta situación, hasta que en 2010 Piwkowska y su grupo demostraron que la activación de AMPK generada por la metformina disminuye la acción de oxidasa del NADPH, lo que lleva a la disminución de la producción de especies reactivas del oxígeno en podocitos renales humanos cultivados.<sup>30</sup>

Asimismo, algunas investigaciones han demostrado que la metformina podría proteger al riñón de las consecuencias generadas por la hiperglucemia. En un modelo animal Takiyama y su grupo<sup>31</sup> demostraron que el tratamiento con metformina a dosis elevadas disminuía el daño tubular asociado con hiperglucemia, mismo que no ocurría con la administración de insulina. En este protocolo los autores demostraron que la metformina reducía la expresión del factor inducible por la hipoxia 1 (HIF-1), así como los genes que regulan la expresión de su receptor específico. Lo más novedoso de este estudio fue el descubrimiento de que la metformina actuaba no sólo reduciendo la síntesis de ATP, sino por la disminución en el consumo de oxígeno en las células renales. Posteriormente intentaron reproducir los resultados con un activador de AMPK sin lograrlo y al mismo tiempo se dieron cuenta que el efecto permanecía a pesar de utilizar ratas *knock-out* que carecían de la subunidad  $\alpha$  de la AMPK. Estos resultados sugieren que la metformina actúa, por lo menos en el tejido renal, independientemente de la AMPK disminuyendo el consumo de oxígeno de estas células.

### La metformina como cardioprotector

Una de las primeras funciones demostradas por la metformina es la reducción del riesgo de



enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus 2. En el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS)<sup>32</sup> los pacientes con diabetes mellitus 2 con diagnóstico reciente y sobrepeso que recibieron metformina mostraron una reducción importante de infarto de miocardio, de enfermedad cardiovascular y de la mortalidad en general en comparación con el grupo de pacientes que recibieron insulina o sulfonilureas por mecanismos que no pueden atribuirse totalmente a su efecto antihiperglucemiante porque el control glucémico fue semejante en todos los grupos (Cuadro 2 y Figura 1).

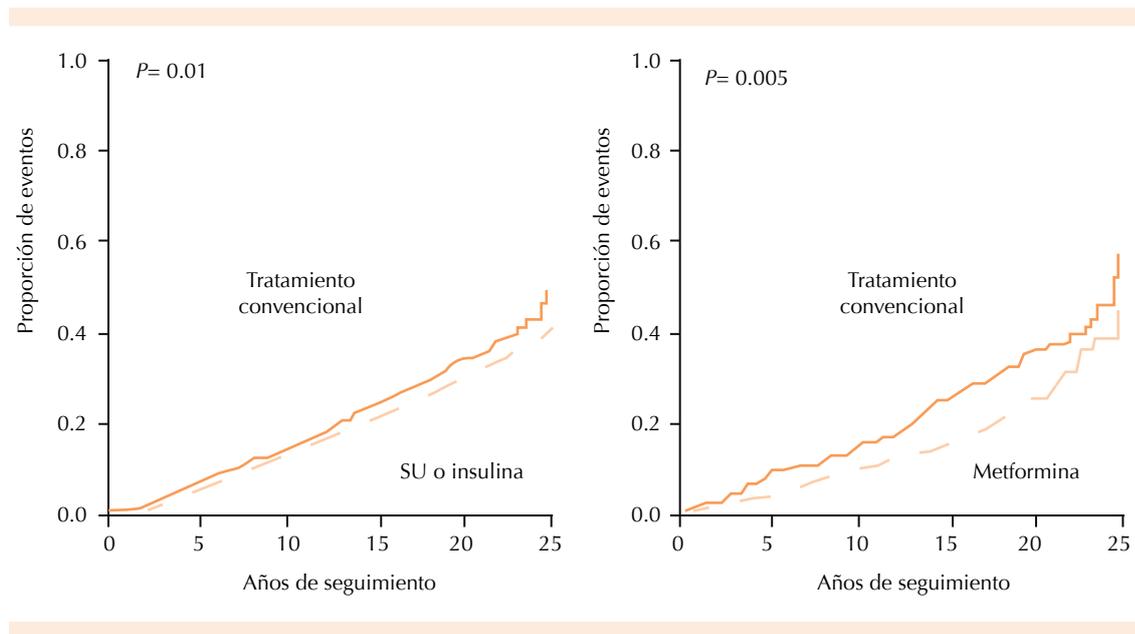
**Cuadro 2.** Pacientes con diabetes mellitus 2, obesos, tratados con metformina, a 10 años de seguimiento del control intensivo de glucosa

Cualquier evento relacionado con diabetes mellitus tipo 2	↓ 21% (p=0.01)
Infarto de miocardio	↓ 33% (p=0.005)
Muerte por cualquier causa	↓ 27% (p=0.002)

Tomado de la referencia 32.

Asimismo, el efecto reductor o neutro de la metformina en el peso es un aspecto importante del perfil terapéutico global de este fármaco para todos los pacientes con diabetes mellitus en todos los estadios de la enfermedad, porque, a diferencia de las sulfonilureas, insulina y gliptazonas, la metformina no incrementa el peso corporal.<sup>32,33</sup> Se ha observado también un efecto en la reducción de la grasa corporal total y de la grasa visceral,<sup>34</sup> mismas que son factores de riesgo asociados con problemas cardiovasculares.

Este efecto podría relacionarse con las diferentes funciones que la metformina ha mostrado en el sistema cardiovascular. Por ejemplo, la evidencia experimental sugiere que la metformina reduce la lesión por isquemia-reperusión. Yin y su grupo demostraron que el tratamiento con metformina mejora la función cardiaca, preserva la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y reduce el tamaño del infarto posterior a un bloqueo arterial en ratas.<sup>35</sup>



**Figura 1.** Infarto de miocardio en pacientes con diabetes mellitus. UKPDS. Tomada de la referencia 32.

Estos efectos cardioprotectores adicionales podrían relacionarse con las acciones de la metformina en el metabolismo de los lípidos: se ha comprobado que puede disminuirse 10 a 20% de las concentraciones de triglicéridos por acción en la síntesis hepática de lipoproteínas VLDL y por esta razón tener una proporción menor de 5 a 10% del colesterol total circulante,<sup>36</sup> disminución del inhibidor 1 del activador del plasminógeno, del factor de Von-Willebrand, así como de la adhesión y de la agregabilidad plaquetaria, incremento de la fibrinólisis y la vasodilatación del endotelio vascular (Cuadro 3).<sup>37</sup>

**Cuadro 3.** Efectos cardiovasculares directos e indirectos de cardioprotección

Disminución de la hiperglucemia
Mejoría de la función diastólica
Mejoría de la relajación vascular
Disminución del estrés oxidativo
Disminución del colesterol total
Disminución de las lipoproteínas de baja densidad
Incremento de las lipoproteínas de alta densidad
Disminución del inhibidor 1 del activador del plasminógeno
Disminución del factor Von-Willebrand
Disminución de la adhesión y agregabilidad plaquetaria

Tomado de: Ann Intern Med 2002;137:25-33.

Los efectos mencionados confieren un puesto de importancia superlativa a la metformina para su administración en la prevención y el tratamiento de los eventos isquémicos cardiovasculares.

### Tratamiento de otros estados de resistencia a la insulina

La enfermedad de hígado graso no alcohólico<sup>38,39</sup> y el síndrome de lipodistrofia asociado con la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARAA) contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se distinguen por mayor gravedad y prevalencia de la resistencia a la insulina y de factores de riesgo metabólico y cardiovascular. Las evaluaciones clínicas con distribución al azar con metformina han demostrado mejoras signi-

ficativas a largo plazo en los índices de función hepática y reducción de los factores de riesgo asociados en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y en los sujetos con lipodistrofia asociada con el VIH.<sup>40</sup>

### Enfermedad de hígado graso no alcohólico

La enfermedad de hígado graso no alcohólico es un término muy amplio que abarca una serie de diferentes trastornos hepáticos, desde el hallazgo relativamente benigno de esteatosis (infiltración leve o moderada de depósitos de triglicéridos) hasta la enfermedad hepática grasa avanzada con inflamación: esteatohepatitis no alcohólica. En estudios clínicos se ha mostrado que la administración de metformina puede causar una respuesta favorable en el tratamiento de pacientes con hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis.<sup>41,42</sup>

Un análisis Cochrane en el que se incorporaron tres evaluaciones clínicas con distribución al azar de metformina en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica registró cocientes de probabilidades de 7.75 (IC 95%: 2.37-25.35) a favor de la metformina frente al control (dieta de reducción, vitamina E) para la normalización de transaminasas ( $p=0.0007$ ).<sup>43</sup> En dos de estos ensayos evaluados<sup>44,45</sup> el tratamiento se asoció con tasas mayores de la respuesta bioquímica mediada por la disminución de la actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) en los grupos de tratamiento con metformina logrando que una proporción mayor de los pacientes alcanzara la normalización de la ALT en comparación con los grupos de control tratados con vitamina E o con una dieta para disminuir el peso. Además, en un número limitado de pacientes a los que se realizó biopsia hepática se observó disminución de la infiltración grasa, aunque no fue estadísticamente significativa. Finalmente, el ensayo de Uygun y su grupo informó una disminución



significativamente mayor a la media del grado de esteatosis por la ecografía de abdomen superior en los pacientes tratados con metformina.<sup>44</sup>

#### *Lipodistrofia y VIH*

La lipodistrofia por VIH se asocia con resistencia a la insulina y los pacientes con esta entidad suelen padecer una serie de alteraciones cardiometabólicas, como dislipidemia, disglucemia y alteraciones de la coagulación.<sup>46</sup> Estos factores de riesgo cardiometabólico incrementan el riesgo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio, como ocurre en otros estados de resistencia a la insulina.<sup>47</sup>

Varios estudios con distribución al azar han evaluado la administración de metformina en pacientes con lipodistrofia, como se muestra en el Cuadro 4.

El tratamiento con metformina en pacientes con lipodistrofia VIH+ incrementa las concentraciones de HDL<sub>3</sub>-c, disminuye la presión sanguínea, el peso, la circunferencia de cintura y la grasa subcutánea, por lo que este fármaco es una opción terapéutica para prevenir enfermedades cardiovasculares en esta población.<sup>51</sup>

#### *Síndrome de ovario poliquístico*

Este síndrome es una endocrinopatía común que afecta a por lo menos 5 a 15% de las mujeres en edad reproductiva. Desde 1980 se ha señalado la

relación que existe entre el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo en pacientes obesas con síndrome de ovario poliquístico.<sup>52</sup>

El hiperinsulinismo, como reflejo de la resistencia a la insulina, contribuye a la excesiva producción de testosterona por los ovarios y las glándulas adrenales, disminuyendo la producción de la globulina hepática transportadora de hormona sexual e incrementando las concentraciones de testosterona libre y total.<sup>53</sup> El exceso de andrógenos deteriora la acción de la insulina creándose un círculo vicioso cuyo inicio es difícil identificar. La metformina, al mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir sus concentraciones, reduce la producción de andrógenos y aumenta el estradiol en el síndrome de ovario poliquístico.<sup>54</sup>

Recientemente se realizó un metanálisis de 31 protocolos clínicos que demostraron que el tratamiento con metformina incrementa la ovulación, mejora el control del ciclo menstrual y reduce las concentraciones de andrógeno en suero de las pacientes tratadas.<sup>54</sup> Aparentemente, estos efectos benéficos se basan en la mejoría de las concentraciones de insulina en el ovario por una acción directa de la metformina en esa área. De hecho, otros estudios han mostrado que la metformina suprime la producción de androstenediona por un efecto directo en las células de la teca en los ovarios y disminuye la actividad de la aromatasas de las células granulosas de ratas y de mujeres con androstenediona mediadas

**Cuadro 4.** Metformina en pacientes VIH positivos con lipodistrofia

Pacientes	Duración	Tratamiento	Hallazgos importantes
Lipodistrofia asociada con el VIH <sup>48</sup>	6 meses	Metformina y rosiglitazona	Efectos superiores en los lípidos y la función endotelial con metformina
Lipodistrofia asociada con el VIH <sup>49</sup>	3 meses	Metformina vs metformina y ejercicio	Efectos superiores en los factores de riesgo cardiometabólico con metformina + ejercicio
Lipodistrofia asociada con el VIH con redistribución de la grasa y disglucemia <sup>50</sup>	3 meses	Metformina vs placebo	Mejoría con metformina en las concentraciones de insulina y la presión arterial

por hormona folículo estimulante (FSH), lo que resulta en la disminución de las concentraciones de progesterona y estradiol localmente en las células de la granulosa.<sup>55</sup>

Las vías metabólicas por las que la metformina actúa directamente en el ovario aún no se han descrito. Se sabe que la metformina aumenta la actividad de la AMPK en las células de la granulosa de ratas, lo que reduce la síntesis de esteroides;<sup>56</sup> sin embargo, los aspectos farmacocinéticos no se han aclarado.

En conclusión, esta biguanida puede administrarse para el tratamiento de ciertos rasgos del síndrome de ovario poliquístico, como el hiperandrogenismo, las irregularidades menstruales, la resistencia a la insulina, la disminución de ovulación y la infertilidad.<sup>53,55</sup>

*Metformina y cáncer*

Los mecanismos que son hipotetizados como los responsables del efecto inhibitor del crecimiento celular en el cáncer se relacionan con su función como antihiperglucemiante (Figura 2).<sup>56,57</sup>

La proteína LKB1 se ha identificado en varios estudios como una proteína supresora tumoral, al tener una unión con la metformina interrumpe el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que conduce a la disminución de la síntesis de ATP y al aumento del cociente AMP-ATP en el espacio intracelular. Cuando este cociente se ve alterado, la AMPK es regulada en tres formas distintas.<sup>58,59</sup> En primer lugar, AMP se une a los sitios reguladores de AMPK llamadas subunidades  $\gamma$ , lo que conduce a cambios conformacionales que alostéricamente activan AMPK. En segundo lugar, facilita la fosforila-

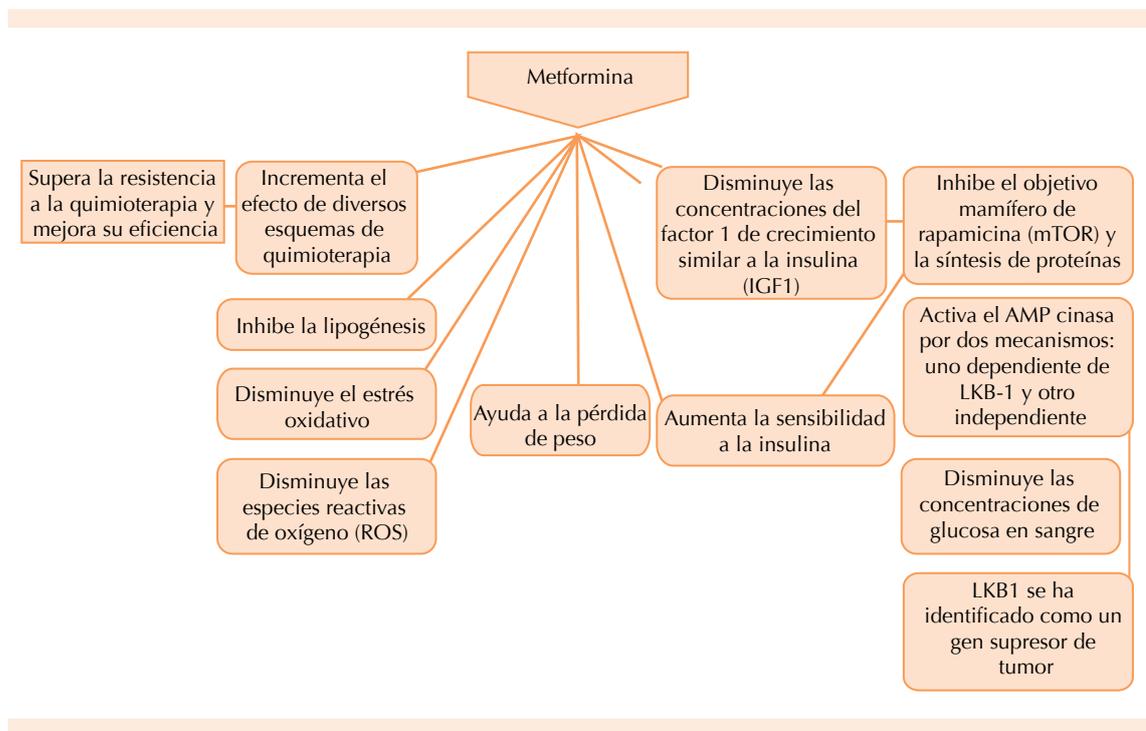


Figura 2. Mecanismos de acción de la metformina.



ción AMP de la subunidad  $\alpha$  en un residuo de treonina específico (Thr172) que resulta en la activación de 50 a 100 veces de AMPK. En tercer lugar, la unión de AMP a AMPK previene la desfosforilación de Thr172 por fosfatasa.<sup>60</sup> A razón de todos estos mecanismos se realizaron estudios de diferentes líneas celulares de cáncer para encontrar la función de la metformina en las células neoplásicas. Se ha descrito que la metformina modula la vía de LKB1/AMPK, misma que ha demostrado inhibir la activación del objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR), una proteína que comúnmente se encuentra en varias líneas celulares de cáncer y que les confiere un peor pronóstico, así como la disminución de la formación de proteínas.<sup>61</sup> Asimismo, esta biguanida también ha demostrado una vía independiente de AMPK, que inhibe mTOR, reflejando la disminución de las concentraciones de IGF-1.<sup>60,62</sup>

Se han realizado diversos estudios de ciencia básica y clínicos que muestran los efectos de la metformina en varios tipos de cáncer.<sup>63</sup> Los estudios experimentales de líneas celulares en diversas especies animales han demostrado efecto con dosis altas de metformina superiores a 16 mM, las concentraciones terapéuticas en humanos son de 0.465-2.5mg/L en la inhibición de la proliferación en diferentes tipos histológicos de líneas celulares de cáncer de pulmón<sup>63</sup> y de cáncer de endometrio.<sup>64,65</sup> También se ha encontrado función anticancerígena con cifras séricas normales en humanos, por ejemplo, en cáncer hepatocelular, este último se evaluó con ratas que fueron expuestas a un carcinógeno hepático, se observó un desarrollo 57% menor que en el grupo control ( $p < 0.001$ ).<sup>66</sup>

La metformina, *in vitro*, se asocia con la inhabilitación de células de cáncer gástrico en dosis mayores de 10 mM e *in vivo* con la administración intraperitoneal de 2 mg/día en modelos de ratas.<sup>67</sup>

Se encontró un efecto benéfico en células humanas con cáncer de mama y en células de rata con fibrosarcoma con dosis equiparables a las plasmáticas en humanos.<sup>68</sup> Con esta línea se realizó un estudio que valoró los efectos de la metformina (mayor a 10 mM) y el trastuzumab, solos y en combinación, en el tratamiento de tumores en crecimiento con el modelo animal xenoinjerto JIMT-1 (que es resistente al trastuzumab); se observó que en el grupo control y el tratado con el anticuerpo monoclonal no hubo una respuesta positiva en la disminución significativa en el tamaño del tumor, en comparación con el grupo tratado con metformina. De manera interesante se observa que el tamaño del tumor tuvo mayor reducción en el grupo que recibió la combinación de metformina y trastuzumab.<sup>58</sup>

La administración prolongada de metformina se ha asociado, además, con la disminución significativa del riesgo de cáncer de mama en mujeres con diabetes mellitus 2, de próstata, de colon y pancreático. Con respecto a padecimientos hematológicos, también se ha demostrado su actividad contra leucemia mieloide aguda, debido a la inhibición de mTOR por AMPK.<sup>69</sup> Estos efectos antitumorales hacen de este agente un fármaco potencial para el tratamiento del cáncer.<sup>70</sup>

#### Nuevos efectos: ciclo circadiano

La metformina sigue siendo motivo de estudio en diversas partes del mundo y cada día se le descubren nuevas funciones útiles. Una de ellas es, por ejemplo, la regulación del ciclo circadiano. Estos ciclos son regulados por la acción alternativa de activadores y supresores de transcripción (CLOCK, BMAL1, PER y CRY).<sup>71</sup>

En 2007, Um y colaboradores propusieron que la metformina puede causar un cambio importante en la fase circadiana de tejidos periféricos al promover la fosforilación de Scr<sup>71</sup> de la caseína

cinasa 1 (CK1), uno de los reguladores clave del ciclo circadiano, a través de la activación de la AMPK. La relación de esto con el ciclo circadiano tiene lugar porque la fosforilación de CK1 permite la fosforilación de PER2, llevando a su degradación y, por último, a la disminución de su tiempo de vida.<sup>72</sup> A pesar de la poca relación directa para el clínico en general con este nuevo descubrimiento, la evidencia reciente indica que la desregulación del ciclo circadiano, principalmente por parte de PER2, puede ser la causante, por lo menos en parte, de la resistencia a la insulina generada por la obesidad y se cree que podría ser parte de las funciones de la metformina en el tratamiento de estas entidades.

## REFERENCIAS

- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic for type 2 diabetes. Scientific Review. *JAMA* 2002;287:360-372.
- Rosas J, Calles J, Friege F, Lara E, et al. Consenso de pre-diabetes. Documento de posición de la ALAD. *Rev ALAD* 2009;146-158.
- Diamanti-Kandarakis E, Christakou CHD, Kandaraki E, Economou N. Metformin: and old medication of new fashion: involving new molecular mechanism and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162:193-212.
- Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:553-564.
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-579.
- Natras M, Alberti KGMM. Biguanides. *Diabetologia* 1978;14:71-74.
- Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. *N Engl J Med*. 1989;321:1231-1245.
- Silvio E. Inzucchi. Oral antihyperglycemic for type 2 diabetes. Scientific Review *JAMA* 2002;287:360-372.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 200;32:193-203.
- Inzucchi SE, Bergenstal RD, Buse GB, Diamant H, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-Center Approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1-16.
- Adler AI, Shaw EJ, Stokes T, Ruiz F. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance 2009;338:1668.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
- Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler S, Hamman R, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Graham GG, Punt J, Arora M, ODay R, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:81-98.
- Shu Y, Sheardown SA, Brown C, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest* 2007;117:1422-1431.
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-1174.
- Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science* 2012;122:253-270.
- AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocrine practice* 2013;19:227-236.
- Bloomgarden Z. American College of Endocrinology pre-diabetes consensus conference: part 1;346:393-403.
- Fontbonne A, Charles M, Juhan-Vague I, Bard J, et al. The effect on metformin on the metabolic abnormalities associated with upper body fat distribution: BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996;19:920-926.
- Adreadis E, Katsanou D, Georgiopoulos G, Tsouros G, et al. The effect of metformin on the incidence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese subjects-the Carmos study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:175-180.
- Barrio R. Diabetes tipo 2 en la edad pediátrica. *Pediatr Integral* 2003;504-511.
- Giampatzis V, Tziomalos K. Management of type 2 diabetes mellitus in youth. *World J Diabetes* 2012;3:182-185.
- Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2000;23:381-389.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- Langer O. Management of gestational diabetes: Pharmacologic treatment options and glycemic control. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006;35:53-78.
- Coetzee EJ, Jackson WP. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1985-1986;1:281-287.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for



- the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-2015.
29. Zanchia A, Lehmann R, Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease. *Swiss Med Wkly* 2012;142:13629.
  30. Piwkowska A, Rogacka D, Jankowski M, Dominiczak M, et al. Metformin induces suppression of NAD(P)H oxidase activity in podocytes. *Biochem. Biophys. Res Commun* 2010;393:268-273.
  31. Takiyama Y, Harumi T, Watanabe J, Fujita Y, et al. Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1 $\alpha$  expression and oxygen metabolism. *Diabetes* 2011;60:981-992.
  32. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
  33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared either conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998;352:837-853.
  34. Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, et al. Metformina y el peso corporal. En: *Metformina, el tratamiento de referencia*. Ed. Wiley, 2008;93-104.
  35. Kurukulasurlya R, Banerji MA, Chaiken R, Lebovitz H. Selective decrease in visceral fat is associated with weight loss during metformin treatment in Africa Americans with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:315.
  36. Yin M, van der Horst IC, van Melle JP, Qian C, et al. Metformin improves cardiac function in a non-diabetic rat model of post-MI heart failure. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol* 2011;301:459-468.
  37. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-579.
  38. Chan JCN, Davidson JA. Mecanismos de protección vascular con metformina. En: *Metformina, el tratamiento de referencia*. Ed. Wiley, 2008;141-148.
  39. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. The emerging problem of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Rom J Gastroenterol* 2005;14:43-51.
  40. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
  41. Davidson JA, Chan JCN. Potencial de metformina en el tratamiento de los estados resistentes a la insulina. En: *Metformina, el tratamiento de referencia*. Ed Wiley 2008:141-158.
  42. Blaszyk H, Ferrentino N, Forsell S, et al. A pilot study of metformin as treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2005;128:769.
  43. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, et al. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-894.
  44. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Fármacos que mejoran la resistencia insulínica para el hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis (Revisión Cochrane traducida). En: *la Biblioteca Cochrane Plus* 2008;4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
  45. Uygun A, Kadayifci A, Isik At. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacol Ther* 2004;19:537-544.
  46. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
  47. Braz Metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Latin America. *J Infect Dis* 2010;14:256-263.
  48. Sweet DE. Metabolic complications of antiretroviral therapy. *Topics in HIV Medicine* 2005;13:70-74.
  49. Van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, et al. Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:337-346.
  50. Distrocoll SD, Meininger GE, Ljungquist K. Differential effects of metformin and exercise on muscle adiposity and metabolic indices in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2171-2178.
  51. Discroll SD, Meininger GE, Laureau MT. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:465-473.
  52. Handigan C, Corcoran C, Bazgoz N, Davis B, et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:472-477.
  53. Moghetti P. Insulin resistance: what is its role in the polycystic ovary syndrome? *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:444-450.
  54. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003;361:1894-1901.
  55. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio Jr F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009;30:1-50.
  56. Tosca L, Solnais P, Ferre P, Fougelle F, Dupont J. Metformin-induced stimulation of adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase (PRKA) impairs progesterone secretion in rat granulosa cells. *Biol Reprod* 2006;75:342-351.
  57. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science* 2012;122:253-270.
  58. Luo Z, Saha AK, Xiang X, Ruderman NB. AMPK the metabolic syndrome and cancer. *Trends in Pharmacology Sciences* 2005;26:69-76.
  59. Rizo CV, Elisaf MS. Metformin and cancer. *Eur J Pharmacol* 2013;705:96-108.
  60. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect

- effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 2000;275:223-228.
61. Pollak M. Insulin and insulin like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008;9:15-928.
  62. Hawley SA, Davidson M, Woods A, Davies SP, et al. Characterization of the AMO-activated protein kinase kinase from rat liver and identification of threonine 172 as the major site at which it phosphorylates AMO-activated protein kinase. *J Biol Chem* 1996;271:27879-27887.
  63. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Soonenberg M. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:10804-10812.
  64. Memmott RM, Dennis PA. LKB1 and mammalian target of rapamycin as predictive factors for the anticancer efficacy of metformin. *J Clin Oncol* 2009;27:226.
  65. Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, et al. Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 2012;28:8-14.
  66. Cantrell LA, Zhou C, Mendivil A, Malloy KM, et al. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation-implications for a novel treatment strategy. *Gynecol Oncol* 2010;116:92-98.
  67. Bhalla K, Hwang BJ, Dewi RE, Twaddell W, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:544-552.
  68. Kato K, Gong J, Iwama H, Kitanaka A, et al. The antidiabetic drug metformin inhibits gastric cancer cell proliferation *in vitro* and *in vivo*. *Mol Cancer Ther* 2012;11:549-560.
  69. Cufi S, Corominas-Faja B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferreros C, et al. Metformin-induced preferential killing of breast cancer initiating CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>/low cells is sufficient to overcome primary resistance to trastuzumab in HER2<sup>+</sup> human breast cancer xenografts. *Oncotarget* 2012;3:395-398.
  70. Dowling RJ, Goodwin J, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Medicine* 2011;9:33.
  71. Asher G, Schibler U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metab* 2011;13:125-137.
  72. Um JH, Yang S, Yamazaki S, Kang H, et al. Activation of 5-AMP-activated kinase with diabetes drug metformin induces casein kinase I $\epsilon$  (CKI $\epsilon$ )-dependent degradation of clock protein Per2. *J Biol Chem* 2007;282:20794-20798.



# Edema cerebral I: fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y monitoreo neurológico

## RESUMEN

El edema cerebral es un padecimiento frecuente en nuestra práctica clínica y en los pacientes críticos con daño cerebral agudo, lo que origina mayor morbilidad y mortalidad. De manera objetiva se define como el aumento patológico de la cantidad de agua en el cerebro con incremento del volumen del parénquima cerebral, cuando la magnitud es suficiente se manifiestan síntomas clínicos. Sus consecuencias son mortales e incluyen: isquemia secundaria a daño del flujo sanguíneo cerebral regional o global y modificación de los compartimentos intracraniales debido a la hipertensión craneal aumentada que resulta en compresión de estructuras cerebrales vitales. El objetivo de esta primera parte es lograr el adecuado entendimiento de los eventos subyacentes a la fisiopatología, el diagnóstico y monitoreo que permitan reducir su casuística y resultado final en la morbilidad y mortalidad del paciente.

**Palabras clave:** edema cerebral, hipertensión intracraneal, hidrocefalia, ventrículos laterales.

# Brain edema I: pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and neurological monitoring

## ABSTRACT

Brain edema is a disease frequently found in our clinical practice and in critically ill patients with acute brain damage resulting in increased morbidity and mortality. It is defined, in a comprehensive manner, as the pathological increase in the amount of water in the brain that results in an increase in the volume of brain parenchyma, when the magnitude is enough, clinical signs appear. Its consequences are lethal and include brain ischemia secondary to compromise of regional or global cerebral blood flow and a change in the intracranial compartments due to increased intracranial pressure resulting in an oppression of vital brain structures. The objective of this first part is to achieve a proper understanding of the events underlying the pathophysiology, diagnosis and monitoring that allows us to reduce cases and morbidity and mortality end result in patients.

**Key words:** brain edema, intracranial hypertension, hydrocephalus, lateral ventricles.

Mauricio Armando Esqueda-Liquidano<sup>1</sup>  
José de Jesús Gutiérrez-Cabrera<sup>1</sup>  
Salvador Cuéllar-Martínez<sup>1</sup>  
Noé Vargas-Tentori<sup>1</sup>  
Erick Ariñez-Barahona<sup>1</sup>  
Eduardo Flores-Álvarez<sup>1</sup>  
Javier Ruiz-Pérez<sup>2</sup>  
Lilía Esqueda-Liquidano<sup>3</sup>  
Silvia Loo-Salomé<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neurocirugía.

<sup>2</sup> Terapia Intensiva Neurológica.

Hospital General de México O.D.

<sup>3</sup> Escuela Médico Naval, México DF.

Recibido: 11 de febrero 2014

Aceptado: 25 de abril 2014

**Correspondencia:** Dr. Mauricio Armando Esqueda Liquidano  
Servicio de Neurocirugía  
Hospital General de México  
Dr. Balmis 148  
06726 México, DF  
mauricioesqueda@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**

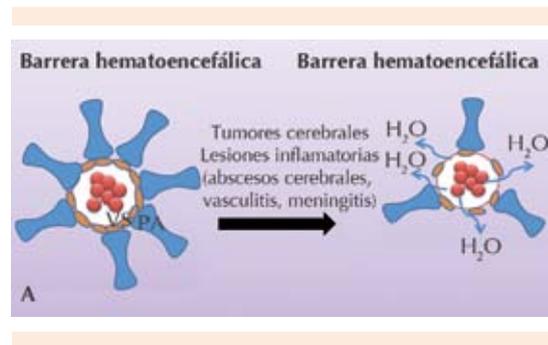
Esqueda-Liquidano MA, Gutiérrez-Cabrera JJ, Cuéllar-Martínez S, Vargas-Tentori N y col. Edema cerebral I: fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y monitoreo neurológico. Med Int Méx 2014;30:584-590.

### Fisiopatología y clasificación

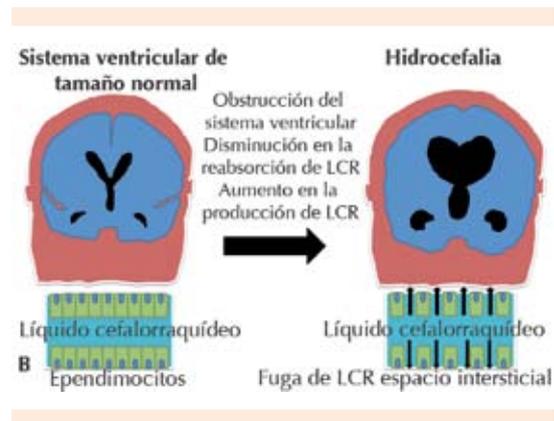
En el decenio de 1960 inició el estudio del edema cerebral; Igor Klatzo, el precursor y principal contribuidor, desarrolló las bases de la clasificación actual, resultado de sus estudios experimentales en animales.<sup>1</sup> En su primer reporte publicado en 1970 en la revista *Stroke* dividió al edema cerebral en vasogénico y citotóxico, pero debido a la complejidad y al nuevo entendimiento de sus mecanismos fisiopatológicos, actualmente se ha llegado al consenso de clasificarlo en vasogénico, citotóxico e intersticial, lo que permite no sólo diferenciar sus mecanismos moleculares, sino proporcionar una guía simple de su tratamiento.<sup>2</sup>

El edema vasogénico se centra en la interrupción de la barrera hematoencefálica, lo que permite el incremento en la permeabilidad y escape de fluidos del espacio intravascular al espacio extracelular. Ejemplos de este tipo de edema se encuentran en los tumores cerebrales, lesiones inflamatorias y el traumatismo craneoencefálico, aunque en este último pueden coexistir los tres tipos de edema (Figura 1).<sup>3</sup> Asimismo, el edema intersticial es resultado del incremento del flujo transependimario de los compartimentos intraventriculares al parénquima cerebral, consecuencia de la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo o reabsorción y posterior aumento de la presión intraventricular que originan la interrupción de las uniones estrechas de las células endoteliales y fuga de agua mediante un mecanismo osmótico. La hidrocefalia obstructiva o no obstructiva es ejemplo de este tipo de edema (Figura 2).

El edema citotóxico, también conocido como edema celular o edema oncótico, es el resultado de cualquier lesión celular que conlleve a la falla energética en la que la bomba  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}_{\text{asa}}$  no cuenta con suficiente capacidad para mantener los gradientes iónicos celulares, por

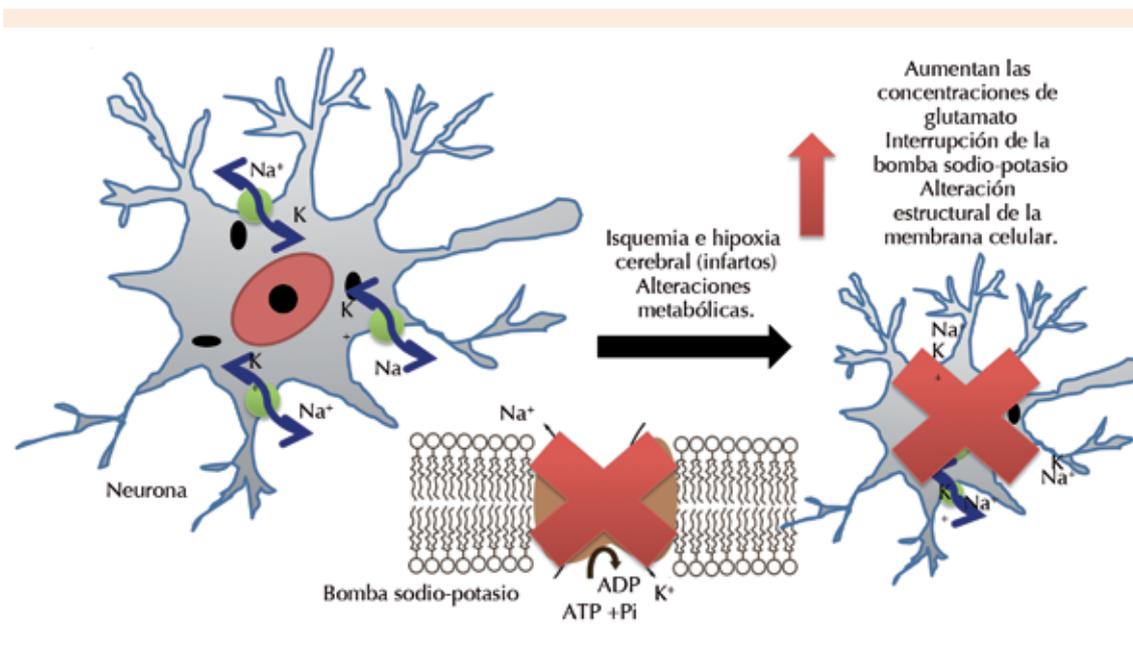


**Figura 1.** El edema vasogénico se centra en la interrupción de la barrera hematoencefálica, lo que permite el incremento en la permeabilidad y el escape de fluidos del espacio intravascular al espacio extracelular. VS: vaso sanguíneo; PA: pie astrocitario.



**Figura 2.** El edema intersticial es resultado del incremento del flujo transependimario de los compartimentos intraventriculares al parénquima cerebral, consecuencia de la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo o reabsorción y posterior aumento de la presión intraventricular que originan la interrupción de las uniones estrechas de las células endoteliales y fuga de agua mediante un mecanismo osmótico. LCR: líquido cefalorraquídeo.

lo que ocurre un influjo anómalo de sodio y agua hacia la célula modificando la homeostasia intra y extracelular. Ejemplo de este tipo de edema son la isquemia cerebral y las alteraciones metabólicas sistémicas (Figura 3).<sup>4</sup> En este tipo de edema se ha manejado un subtipo conocido



**Figura 3.** El edema citotóxico es resultado de cualquier lesión celular que conlleve insuficiencia energética en la que la bomba  $\text{Na}^+\text{K}^+ \text{ATP}_{asa}$  no tiene la suficiente capacidad para mantener los gradientes iónicos celulares, por lo que ocurre un influjo anómalo de sodio y agua hacia la célula modificando la homeostasia intra y extracelular.

como edema neurotóxico, que es originado por la acumulación excesiva de neurotransmisores excitatorios, el principal es el glutamato. Las altas concentraciones de glutamato, originadas de la disminución del ATP disponible e inhibición de la recaptura por los astrocitos, activan los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), de kainato y metabotrópicos. La activación de estos receptores causa la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , lo que permite mayor influjo de iones hacia la neurona. El calcio que ingresa hacia la célula libera más calcio intracelular actuando a través del inositol-3-fosfato (IP3) y los receptores de rianodina permitiendo su liberación desde el retículo endoplásmico. El calcio intracelular es responsable de la inhibición de la síntesis de proteínas y la activación de señales apoptóticas; asimismo, atraviesa la membrana mitocondrial para causar

desregulación enzimática, como las fosfolipasas mitocondriales, que lisan las paredes fosfolípídicas mitocondriales, generando más radicales libres y apoptosis.<sup>5</sup>

Para fines prácticos, el edema cerebral también puede clasificarse con base en su topografía en focal o difuso. El edema focal genera un gradiente de presión adyacente a la región afectada que condiciona el desplazamiento del tejido circundante y herniación; en los tumores cerebrales, hematomas e infartos pueden encontrarse ejemplos de edema focal. Asimismo, el edema difuso afecta todo el parénquima cerebral y, cuando es crítico, puede originar hipertensión endocraneal y daño de la perfusión cerebral que conlleva a isquemia generalizada. Las causas del edema cerebral difuso son el paro cardiorrespiratorio, traumatismo craneoencefálico severo e insuficiencia hepática fulminante.<sup>3</sup>



### Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de edema cerebral se sustenta en los datos clínicos del paciente y se confirma mediante estudios paraclínicos. La mayor parte de los procesos neurológicos que condicionan una lesión cerebral que resulta en incremento de la presión intracraneal inician como un edema cerebral focal. De acuerdo con la teoría de Monroe-Kellie, en la que dos cuerpos no pueden ocupar el mismo espacio y que el aumento o existencia de otro cuerpo en cualquiera de los tres elementos nativos (líquido cefalorraquídeo, sangre y parénquima cerebral) de la cavidad craneal invariablemente va acompañado de la salida de una cantidad idéntica de otro elemento intracraneal, las consecuencias de un edema cerebral focal o difuso pueden ser mortales e incluir isquemia cerebral con daño regional o global del flujo sanguíneo cerebral y el desplazamiento de los diferentes compartimentos intracraneales como respuesta al incremento de la presión intracraneal, lo que resulta en compresión de estructuras cerebrales vitales.<sup>6</sup> En la evaluación de los síntomas de un paciente con edema cerebral debe tomarse en cuenta la gravedad del mismo, porque su manifestación puede variar de síntomas leves hasta signos o síntomas de herniación cerebral secundarios al cráneo hipertensivo (Cuadro 1). No siempre es fácil reconocer los síntomas que genera el edema cerebral, sobre todo cuando éstos son leves e intermitentes, por lo que el correcto diagnóstico depende del uso de estudios de imagen y la determinación de marcadores séricos, aun cuando estos últimos están en fase de ensayos clínicos y no son accesibles en nuestro medio.

### Diagnóstico

La tomografía de cráneo es capaz de detectar el edema como una señal hipodensa anormal cuando se trata de un edema focal. Cuando el edema cerebral es difuso provoca pérdida de

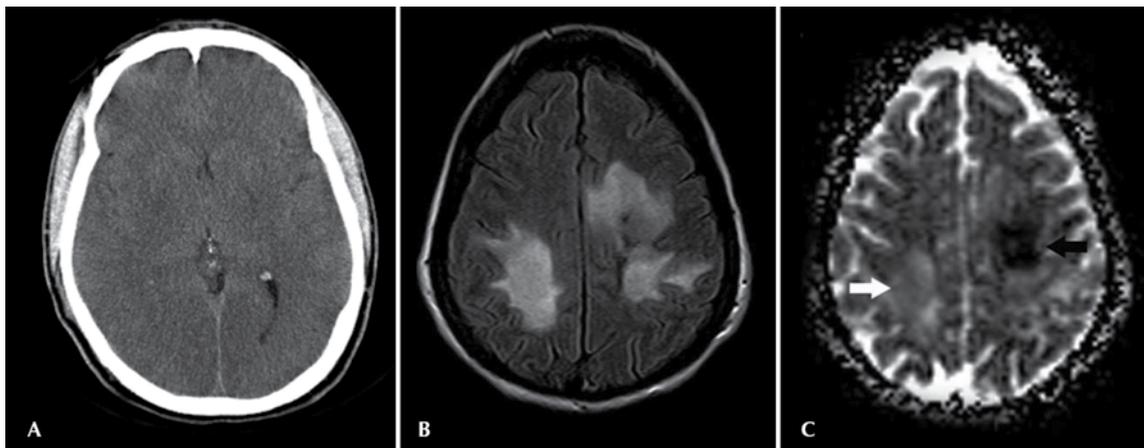
la relación de la unión de la sustancia blanca-gris, así como de la diferenciación del núcleo lenticular, los surcos de la corteza cerebral, la ínsula y la compresión de las cisternas subaracnoideas (Figura 4).<sup>7</sup> La tomografía de cráneo no es muy útil para distinguir el edema vasogénico del citotóxico, pero permite identificar la causa subyacente del edema, además de ser un estudio accesible y de primera instancia en la evaluación de un paciente neurológico. Asimismo, la resonancia magnética muestra el edema con una señal hipointensa en secuencia T1 e hiperintensa en secuencia T2 y flair (Figura 4) evidenciando que la delimitación de propagación del edema es mucho más clara con un estudio realizado por resonancia magnética. Además, es importante insistir en el valor diagnóstico que aporta la técnica de resonancia magnética de difusión pesada para diferenciar entre los tipos de edema con base en su coeficiente de difusión aparente (movimiento "browniano" de los protones de agua), mismo que es bajo en el edema citotóxico y alto en el edema vasogénico (Figura 4).<sup>5</sup> Otra técnica de resonancia magnética que basa su principio en el monitoreo de variables metabólicas es la espectroscopia de protones; ésta mide las concentraciones de N-acetilaspártato (NAA) y con ello la disfunción mitocondrial, que pueden resultar patológicas en estadios tempranos del edema cerebral, aunque otros medios de imagen no demuestren ninguna anormalidad.<sup>8</sup> Entre los métodos de detección de marcadores plasmáticos están la medición de las concentraciones del péptido B natriurético y la proteína C reactiva, mismos que se han comprobado como marcadores de edema cerebral agudo durante isquemia cerebral.<sup>9</sup>

### Monitoreo neurológico

La hipertensión intracraneal y subsecuente herniación son las consecuencias más temidas del edema cerebral debido a que disminuye el flujo sanguíneo cerebral y, por ende, repercute

**Cuadro 1.** Síndromes de herniación cerebral y sus características clínicas

Tipo	Manifestaciones clínicas
Subfalcina o del cíngulo	Generalmente diagnosticada por neuroimagen, herniación bajo la hoz cerebral (predominantemente anterior), origina compresión ipsilateral de la arteria cerebral anterior (pericallosa), que resulta en paresia de la extremidad inferior contralateral
Central tentorial	Desplazamiento caudal de uno o ambos hemisferios cerebrales que resulta en la compresión del diencéfalo o mesencéfalo sobre la hendidura tentorial; típicamente se origina por lesiones cerebrales centrales, deterioro del estado de conciencia y movimientos oculares, presión intracraneal elevada; postura extensora o flexora bilateral
Tras tentorial lateral (uncal)	Es más común clínicamente debido a lesiones cerebrales hemisféricas laterales (tumores o hematomas), herniación del lóbulo temporal mesial, uncus y giro hipocampal a través de la incisura tentorial; compresión del nervio oculomotor, mesencéfalo y la arteria cerebral posterior; depresión del nivel de conciencia, dilatación pupilar ipsilateral y hemiparesia contralateral, postura de descerebración, hiperventilación neurogénica central e incremento de la presión intracraneal
Tonsilar (amígdalas cerebelosas)	Herniación de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magno que origina compresión medular debido a lesiones en la fosa posterior, cambios importantes en la presión arterial y frecuencia cardíaca, miosis pupilar, ataxia ventilatoria, alteraciones en la mirada conjugada y cuadriparesia
Tras calvaria o externa	Debido a heridas penetrantes o fracturas del cráneo; pérdida de líquido cefalorraquídeo o materia encefálica a través del defecto; la presión intracraneal no es elevada debido a la apertura dural



**Figura 4.** **A.** Tomografía axial computada de cráneo simple con diagnóstico de edema cerebral global donde se observa el borramiento de las cisternas subaracnoideas, compresión de los surcos y giros cerebrales y el sistema ventricular derecho. **B.** Resonancia magnética de cráneo en secuencia *flair* donde se observan tres zonas de hiperintensidad en el lóbulo parietal y frontal izquierdo, y parietal derecho sugerente de edema cerebral focal. **C.** Resonancia magnética de cráneo en secuencia de difusión donde se observa hiperintensidad (flecha blanca) que sugiere un edema vasogénico; la hipointensidad (flecha negra) demuestra edema citotóxico.

en su perfusión, por lo que el monitoreo neurológico ayuda al clínico a mantener la adecuada

perfusión y oxigenación cerebral, así como a detectar patrones que pueden inferir riesgo alto



de complicación. La incidencia de hipertensión intracraneal es mayor en los pacientes con escala de coma de Glasgow disminuida y alteraciones imagenológicas; se han desarrollado marcos clínicos en los que el monitoreo ofrece beneficios:<sup>10</sup>

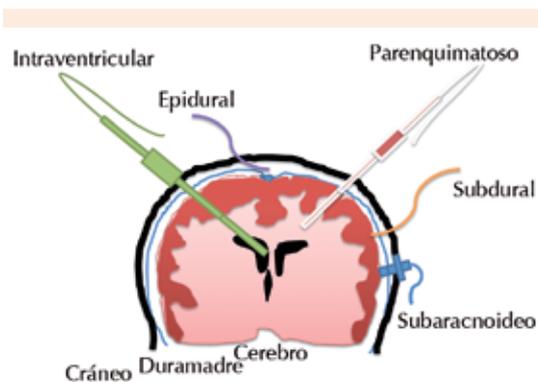
- Pacientes con escala de Glasgow de 8 o menos y tomografía axial computada anormal (hematoma, contusión hemorrágica, edema cerebral).
- Pacientes con escala de Glasgow de 8 o menos con tomografía axial computada normal con las siguientes características: edad mayor de 40 años, hipotensión arterial sistólica menor de 90 mmHg y daño focal.

Con base en algunos estudios, el umbral para iniciar el manejo del cráneo hipertensivo de acuerdo con los valores de la presión intracraneal o de la presión de perfusión cerebral se determinaron en 20 a 25 mmHg y 50 a 70 mmHg, respectivamente.<sup>11</sup> Hay que tomar en

cuenta que cada paciente es diferente y no necesariamente debe tener los valores antes descritos que pueden servir como guía de tratamiento, por lo que debemos considerar de vital importancia las manifestaciones clínicas con que se encuentra al momento de la valoración neurológica. Se ha utilizado una gran variedad de métodos de monitoreo neurológico, que van desde el monitoreo no invasivo (saturación de O<sub>2</sub> y consumo metabólico cerebral), hasta el monitoreo invasivo que consiste en la colocación de un transductor en un compartimento intracraneal que puede ser intraventricular, epidural, subdural, subaracnoideo y parenquimatoso, a fin de valorar la presión intracraneal (Cuadro 2). Las publicaciones acerca de la exactitud y confiabilidad de los diferentes sistemas de monitoreo invasivo de la presión intracraneal reportan diferencias de 1 a 2 mmHg respecto a la presión real; los transductores intraventriculares tienen mayor exactitud, le siguen los parenquimatosos, subdurales, subaracnoideos y, al último, los epidurales (Figura 5).<sup>12</sup>

**Cuadro 2.** Métodos de monitoreo neurológico en terapia intensiva<sup>14-17</sup>

Invasivo (medición de la presión intracraneal)	No invasivo (medición de constantes metabólicas)
<p><b>Catéter intraventricular:</b> patrón de referencia  <i>Ventajas:</i> permite monitorizar y controlar la presión intracraneal mediante el drenaje de líquido cefalorraquídeo  <i>Desventajas:</i> requiere dilatación ventricular para su colocación</p>	<p><b>Saturación de O<sub>2</sub> en el bulbo de la yugular (SJO<sub>2</sub>)</b>            Individuos sanos 55-71% (media de 61.8%)            Daño isquémico irreversible: concentraciones menores a 20%            Hipoxia cerebral progresiva: 20-50%            Hiperemia cerebral: &gt;75%  <b>Doppler trascraneal</b>  <i>Ventajas:</i> fácil acceso y menor costo            El valor normal es de 55±12 cm/seg</p>
<p><b>Catéter subdural, epidural, parenquimatoso y subaracnoideo</b>  <i>Desventajas:</i> menor precisión en la monitorización de la presión intracraneal contra los catéteres ventriculares, complicaciones propias de la cirugía para su instalación (hemorragias, infecciones, secuelas neurológicas)</p>	<p><b>Invasivo (medición de constantes metabólicas)</b>  <b>Oxigenación tisular cerebral (PticO<sub>2</sub>)</b>            Las concentraciones menores a 15 mmHg incrementan la mortalidad            Las concentraciones dependen de la localización del sensor en el parénquima cerebral (15-50 mmHg)  <b>Catéter de microdiálisis cerebral</b>            Medir los cambios bioquímicos del tejido cerebral (glucosa, lactato, piruvato, glutamato, acetilcolina, colina y glicerol)            Índice lactato-piruvato 15-20; mayor a 25 se considera evento isquémico            Glicerol, valores normales: 50-100 uM; concentraciones mayores aumentan la isquemia</p>



**Figura 5.** Métodos invasivos de monitoreo de la presión intracraneal.

Los riesgos más frecuentes del monitoreo invasivo de la presión intracraneal son las hemorragias parenquimatosas con incidencia de 1 a 15% y la neuroinfección con incidencia de 5 a 16%, el microorganismo causal principal es *Staphylococcus epidermidis*.<sup>13</sup>

## CONCLUSIONES

Los pacientes con lesión encefálica aguda requieren el conocimiento estricto de las bases fisiopatológicas, manifestaciones clínicas, diagnóstico y monitoreo neurológico del edema cerebral con la finalidad de incrementar la supervivencia y el pronóstico de los pacientes neurocríticos en las unidades de atención neurológica. El tratamiento dirigido a evitar la formación o disminución del edema cerebral es la clave fundamental en los esquemas actuales de manejo; sin olvidar que la educación en prevención y el trabajo arduo en la investigación constituyen la principal línea de ataque para disminuir los efectos destructivos de esta entidad nosológica.

## REFERENCIAS

- Rosenblum W. Cytotoxic edema: monitoring its magnitude and contribution to brain swelling. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:771-778.
- Rabinstein AA. Treatment of brain edema. *Neurologist* 2006;12:59-73.
- Harukuni I, Kirsch J, Bhardwaj A. Cerebral resuscitation: role of osmotherapy. *J Anesth* 2002;16:229-237.
- Marmarou A. The pathophysiology of brain edema and elevated intracranial pressure. *Cleve Clin J Med* 2004;71:S6-S8.
- Nortje J, Menon D. Traumatic brain injury: physiology, mechanisms, and outcome. *Curr Opin Neurol* 2004;17:711-718.
- Albeck MJ, Borgesen SE, Gjerris F et al. Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. *J Neurosurg* 1991;74:597-600.
- Moppett K. Traumatic brain injury: assessment, resuscitation and early management. *Br J Anaesth* 2007;99:18-31.
- Lagares A y col. Resonancia magnética en trauma craneal moderado y grave: estudio comparativo de hallazgos en TC y RM. Características relacionadas con la presencia y localización de lesión axonal difusa en RM. *Neurocirugía* 2006;17.
- Donkin JJ, Turner RJ, Hassan I, Vink R. Substance P in traumatic brain injury. *Prog Brain Res* 2007;161:97-109.
- Bullock MR, Randall M, Chesnut GI, Clifton JG, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. In: *Management and prognosis of severe traumatic brain injury*. *J Neurotrauma* 2007;24:S91- S95.
- Catalá-Temprano A, Claret Teruel G, Cambra Lasaosa FJ, Ponsódena M, et al. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure as risk factors in children with traumatic brain injuries. *J Neurosurg* 2007;106:463-466.
- Lars-Owe D, Koskinen MO. Clinical experience with the intraparenchymal intracranial pressure monitoring Codman microsensor system. *Neurosurgery* 2005;56:693-698.
- Blaha M, Lazar D. Traumatic brain injury and haemorrhagic complications after intracranial pressure monitoring. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005;76:147.
- Smythe PR, Samra SK. Monitors of cerebral oxygenation. *Anesthesiol Clin N Am* 2002;20:293-313.
- Voci S, Carson N. Ultrasound of the intracranial arteries. *Ultrasound Clin* 2006;161-181.
- Bhatia A, Kumar A. Neuromonitoring in the intensive care unit. Intracranial pressure and cerebral blood flow monitoring. *Int Care Med* 2007;33:1263-1271.
- Clough GF. Microdialysis of large molecules. *AAPS J* 2005;7:686-692.



## Bickerstaff: encefalitis del tallo cerebral

### RESUMEN

En el decenio de 1950, Bickerstaff describió un cuadro clínico precedido en la mayoría de los casos por una enfermedad febril, que desde su inicio muestra evidencia de participación del tallo cerebral, seguida de un periodo estacionario de una a tres semanas y posterior remisión espontánea durante varios meses, en el que el paciente cursa con somnolencia como signo inicial y datos de afectación del sistema nervioso central y periférico, describió cambios en el líquido cefalorraquídeo y el electroencefalograma de estos pacientes. Se estima que la incidencia anual es de 0.078 por cada 100,000 habitantes, con ligero predominio masculino (relación hombre:mujer de 1.3 a 1), con edad promedio de aparición de 39 años (mediana de 35 años). Un gran número de pacientes afectados muestra anticuerpos anti-GQ1b; debido a que esta seropositividad se observa en otras enfermedades como el síndrome de Guillain-Barré y el de Miller-Fisher, muchos médicos creen que forma parte de los llamados síndromes anti-GQ1b. Sin embargo, tiene algunos mecanismos fisiopatológicos distintos, que son responsables de sus diferencias clínicas y en estudios de laboratorio y gabinete. En general, se ha sugerido el mismo tratamiento que contra otros síndromes anti-GQ1b, pero se están realizando ensayos en los que se propone un tratamiento específico contra el mecanismo fisiopatológico que desencadena la enfermedad de Bickerstaff.

**Palabras clave:** encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff, anticuerpo anti-GQ1b, síndrome anti-GQ1b.

## Bickerstaff: Brainstem encephalitis

### ABSTRACT

In 1950 decade, Bickerstaff described a clinical setting preceded most cases by a febrile disease, that since its beginning shows evidence of participation of the brain stem, followed by a stationary period of 1-to-3 weeks and later spontaneous remission during several months, in which patient has somnolence as initial sign and data of central and peripheral nervous system compromise; he also described changes on cerebrospinal liquid and the electroencephalogram of these patients. Annual incidence of Bickerstaff encephalitis is calculated in 0.078 per 100,000 habitants, with a mild predominance of men (relation man:woman 1.3:1), with an average age of 39 years (median of 35 years). A great number of affected patients shows antibody anti-GQ1b; due to this seropositivity is observed in other diseases, such as Guillain-Barre and Miller-Fisher syndromes, many physicians believe that it forms part of the called anti-GQ1b syndromes. However, it has some different pathophysiological mechanisms that are responsible of the clinical and laboratory and imaging studies differences. Generally, it has been suggested the same treatment than that against other anti-GQ1b syndromes, but some ongoing studies

Karen Pamela Lule-Alatorre<sup>1</sup>  
Andrés Domínguez-Borgua<sup>2</sup>  
Jair Francisco Martín-Ramírez<sup>3</sup>  
Desireth Nayelli López-Galicia<sup>3</sup>  
Al David Vázquez-Flores<sup>4</sup>  
Ana Karina Zaldívar-Clavellina<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Medicina Interna, médico adscrito y profesor titular del curso de especialidad en Medicina Interna.

<sup>3</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>5</sup> Residente de primer año de Medicina Interna. Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM.

Recibido: 5 de febrero 2014

Aceptado: 18 de abril 2014

**Correspondencia:** Dra. Karen Pamela Lule Alatorre  
Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM  
Av. Paseo del Ferrocarril 88 esq. Indeco  
54090 Tlalnepantla de Baz, Estado de México,  
México  
pamelainnn@gmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Lule-Alatorre KP, Domínguez-Borgua A, Martín-Ramírez JF, López-Galicia DN y col. Bickerstaff: encefalitis del tallo cerebral. Med Int Méx 2014;30:575-583.

propose a specific treatment against the pathophysiologic mechanism triggering Bickerstaff's encephalitis.

**Key words:** Bickerstaff's brainstem encephalitis, anti-GQ1b IgG antibody, anti-GQ1b syndrome.

## ANTECEDENTES

En el decenio de 1950, Bickerstaff y Fisher describieron de manera independiente casos con una manifestación única de oftalmoplejía y ataxia. Las características neurológicas fueron típicamente precedidas por una infección y la mayoría de los pacientes se recuperaron espontáneamente.<sup>1</sup> En 1951, Bickerstaff publicó tres casos afirmando que desde el inicio y progresión de la enfermedad hubo evidencia de participación cada vez más extendida del tallo cerebral, lo que fue uno de los rasgos característicos de la enfermedad, seguida de un periodo estacionario de una a tres semanas y posterior remisión espontánea durante varios meses, hasta lograr la recuperación funcional completa. Describió la somnolencia como un síntoma relevante temprano, así como parálisis facial, ptosis, diplopía y fracaso gradual de los movimientos oculares, principalmente laterales y de convergencia; mencionó la participación de la porción baja del tallo cerebral durante el transcurso de la enfermedad y refirió poca participación del resto del sistema nervioso.<sup>2</sup> En 1957 publicó nuevamente ocho casos y afirmó que algunos de sus pacientes tuvieron disartria, arreflexia, con respuesta plantar extensora, signos de afectación de las vías ascendentes, signos de parkinsonismo como rigidez y temblor y labilidad emocional.<sup>3</sup> En 1951 y 1957 describió cambios en el líquido cefalorraquídeo (disociación albúmino citológica) y electroencefalograma con ondas lentas en dos de sus pacientes.<sup>1,2</sup>

El síndrome de Miller-Fisher fue descrito en 1956 por Miller Fisher en tres pacientes que tuvieron ataxia, oftalmoplejía y pérdida de los reflejos tendinosos;<sup>4</sup> se ha propuesto denominar síndrome de Fisher-Bickerstaff a los cuadros que comparten características clínicas de ambas afecciones.<sup>5</sup>

La encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff es un síndrome mediado inmunológicamente, con trastorno en el estado de conciencia, signos y síntomas de los nervios craneales, ataxia cerebelosa, alteración de los reflejos profundos, precedida la mayor parte de las ocasiones por una enfermedad febril. Se ha reportado participación simultánea del tallo cerebral, los nervios periféricos y probable midriasis parálitica, por lesión de la neurona pre o posganglionar o ambas.<sup>6</sup>

## Epidemiología

La información relativa a los antecedentes epidemiológicos de la encefalitis de Bickerstaff es limitada. Se estima que su incidencia anual es de aproximadamente 0.078 por cada 100,000 habitantes, con ligero predominio masculino (relación hombre:mujer de 1.3 a 1), con edad promedio de aparición de 39 años (mediana de 35 años), según el primer estudio que proporcionó datos epidemiológicos de encefalitis de Bickerstaff en Japón; sin embargo, esta encuesta nacional tuvo algunas limitaciones que pudieron haber causado sesgo del estudio y sobreestimado el número de pacientes.<sup>7</sup>



### Fisiopatología

El descubrimiento de que un gran número de pacientes afectados por esta enfermedad tiene anticuerpos anti-GQ1b condujo a la mayor comprensión de la encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff, debido a que esta seropositividad de anticuerpos también se observa en otras enfermedades, como el síndrome de Guillain-Barré y el de Miller-Fisher; muchos médicos creen que la encefalitis de Bickerstaff no es una entidad neurológica distinta, sino que se encuentra en un extremo del espectro de enfermedades conocidas como síndromes anti-GQ1b.<sup>8</sup>

Se piensa que el síndrome de Miller-Fisher, la encefalitis de Bickerstaff y el síndrome de Guillain-Barré forman un espectro continuo de un mismo proceso de la enfermedad que se desencadena debido a ciertas infecciones microbianas. Los estudios retrospectivos han implicado a *C. jejuni* y *H. influenzae* como patógenos comunes en la encefalitis de Bickerstaff. Esta evidencia se ve reforzada por los estudios de casos y controles que han sugerido a *H. influenzae* como patógeno del síndrome de Miller-Fisher y a *C. jejuni* patógeno común del síndrome de Guillain-Barré y el de Miller-Fisher. El síndrome de Guillain-Barré puede ser causado por mimetismo gangliósido de lipo-oligosacáridos.<sup>9</sup> Los gangliósidos se componen de una ceramida unida a uno o más azúcares (hexosas) y contienen ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico) enlazado a un núcleo de oligosacárido, son componentes importantes de los nervios periféricos. Los cuatro gangliósidos (GM1, GD1a, GT1a y GQ1b) difieren con respecto al número y la posición de sus ácidos siálicos, en la que M, D, T, y Q representan mono-, di-, tri- y quadri-sialosil, respectivamente.<sup>10</sup>

Los lipo-oligosacáridos son un componente importante de *C. jejuni*. Los lipo-oligosacáridos-like gangliósidos son sintetizados por la sialiltrans-

ferasa de *Campylobacter* (CST-II), la CST-II tiene 291 aminoácidos y el ácido amino 51a determina su actividad enzimática, las cepas que expresan Cst-II (Thr51) producen GM1 o GD1a-like lipo-oligosacáridos, las que expresan CST-II (Asn51) producen GD1c o GT1a-like lipo-oligosacáridos. GM1 y GD1a se expresan en los axones motores. Las cepas que producen GM1- o GD1a-like lipo-oligosacárido por CST-II (Thr51) inducen la producción de anticuerpos IgG anti-GM1 o-GD1a, lo que origina debilidad de las extremidades después de su unión en la variante AMAN. Mientras la cepa CST-II (Asn51) produce GT1a-like o GD1c-like lipo-oligosacárido, lo que induce la producción de anticuerpos IgG anti-GQ1b, después de la unión de estos autoanticuerpos, los pacientes con síndrome de Miller-Fisher padecen oftalmoplejía y ataxia.<sup>9,10</sup> La Cst-II (Thr51) tiene actividad monofuncional (sólo  $\alpha$ -2, 3-sialiltransferasa), por lo que produce GM1 y GD1a-like lipo-oligosacáridos. Por el contrario, la Cst-II (Asn51) tiene actividad bifuncional ( $\alpha$ -2,3- y  $\alpha$ -2,8-sialiltransferasa), por lo que sintetiza GT1a o GD1c-like lipo-oligosacáridos, que imitan a GQ1b.<sup>11</sup> Estas cepas de *C. jejuni* frecuentemente tienen serotipo de Penner HS:2 o HS:4-complejo, además de cst-II (Ans51), mismos que están presentes en pacientes con síndrome de Miller-Fisher y en los que padecen encefalitis de Bickerstaff.<sup>12</sup>

El epítipo GQ1b se detectó en 4 de cada 10 pacientes y en uno CD3-like lipo-oligosacárido (que imita GQ1b), todos con síndrome de Miller-Fisher relacionado con cepas de *H. influenzae*. En algunos pacientes con síndrome de Miller-Fisher o encefalitis de Bickerstaff hay una superposición con el síndrome de Guillain-Barré.<sup>1,9</sup>

Se han informado otros agentes infecciosos asociados con la encefalitis de Bickerstaff, que incluyen *Salmonella typhi* (fiebre tifoidea) o *S. paratyphi* A, B o C, *Mycoplasma pneumoniae*,

citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple y el virus de la varicela zoster, pero es necesario seguir trabajando en esta línea antes de que podamos concluir su relevancia en la patogenia de la encefalitis de Bickerstaff, el síndrome de Miller-Fisher o de Guillain-Barré.<sup>9</sup>

El antígeno GQ1b es altamente expresado en los paranodos (región citoplásmica de mielina que es adyacente al nodo de Ranvier), usos musculares de las extremidades, las uniones neuromusculares del oculomotor, troclear y abducens.<sup>1,8,9</sup> El anticuerpo anti-GQ1b se liga a la unión neuromuscular, causando una liberación masiva de acetilcolina desde las terminales nerviosas, produciendo bloqueo terminal nervioso motor, alterando la transmisión nerviosa,<sup>5</sup> esto podría explicar la oftalmoplejía y ptosis que se ven en este síndrome. Del mismo modo, se expresa de manera importante en los nervios glossofaríngeo y vago, lo que explica la parálisis orofaríngea en este síndrome y probablemente también se expresa en el tallo cerebral, si se toma en cuenta la alteración de la conciencia vista en la encefalitis de Bickerstaff. En algunos casos puede acompañarse también de midriasis, debido a la existencia de antígeno GQ1b en el ganglio ciliar o la placa terminal del músculo esfínter-pupilar.<sup>5</sup> Se requieren criterios más estrictos para establecer la verdadera patogénesis de los diversos microorganismos que se han aislado en pacientes con síndrome de Guillain-Barré y sus condiciones relacionadas para evitar informes infundados de infecciones causales de estas afecciones.<sup>1,8,9</sup>

La diferencia fenotípica entre la encefalitis de Bickerstaff y el síndrome de Miller-Fisher puede derivarse de las diferencias en la rotura de la barrera hematoencefálica y hematonerviosa. Los valores de la resistencia eléctrica transendotelial (TEER) de las células de la microvasculatura endotelial cerebral humana (BMECs) se redujeron significativamente después de la exposición a suero de pacientes con encefalitis de Bickerstaff,

sólo este suero reduce la integridad de la barrera hematoencefálica. La existencia de anticuerpos IgG anti-GQ1b no influyó en los valores de la resistencia eléctrica transendotelial de células de la microvasculatura endotelial periférica (Pn-MECs) ni de las células de la microvasculatura endotelial cerebral humana. Se encontró que la cantidad de MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz extracelular 9) secretada por las células de la microvasculatura endotelial cerebral humana fue significativamente mayor después de la exposición a suero de pacientes con encefalitis de Bickerstaff, pero no de pacientes con síndrome de Miller-Fisher, los resultados indican que la metaloproteinasa de la matriz extracelular 9 es la molécula clave responsable de la interrupción de la barrera hematoencefálica en pacientes con encefalitis de Bickerstaff. Se demostró que la concentración en suero de TNF- $\alpha$  en pacientes con encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Miller-Fisher o de Guillain-Barré no aumentó significativamente en comparación con los individuos sanos, pero las células endoteliales que secretan TNF- $\alpha$  en los casos de encefalitis de Bickerstaff con una cantidad muy pequeña podrían ser suficientes para la destrucción de la barrera hematoencefálica, porque inducen la producción de metaloproteinasa de la matriz extracelular 9 por regulación al alza de la expresión de NF-kB, aunque esto puede ser insuficiente para aumentar la concentración sérica de TNF- $\alpha$ .<sup>13</sup>

En un estudio que comparó la encefalitis de Bickerstaff, el síndrome de Miller-Fisher y la oftalmoparesia aguda, la primera demostró mayor activación del complemento, aunque la deposición de C3b posterior a la unión de IgG a GQ1b en los pocillos de las placas de microtitulación no difirió entre el síndrome de Miller-Fisher, la encefalitis de Bickerstaff y la oftalmoparesia aguda (la deposición de C3b se correlaciona estrechamente con los títulos de anticuerpos IgG anti-GQ1b). Las concentraciones funcionales *in vivo* de proteínas reguladoras del complemento,



como CD59, pueden modular la activación del complemento en cada individuo, que a su vez puede determinar la extensión de la enfermedad. Hay cuatro subclases de la IgG humana, la IgG1 e IgG3 pueden fijar y activar el complemento. Se ha demostrado que la subclase de anticuerpos IgG anti-GQ1b pertenece a IgG1 o IgG3. Ambos anticuerpos IgG1 e IgG3 anti-GQ1b se detectaron en sueros de pacientes con síndrome de Miller-Fisher, oftalmoparesia aguda y encefalitis de Bickerstaff, lo que indica que la subclase de IgG no se asoció con la extensión de la enfermedad.<sup>14,15</sup>

En un modelo murino, la transferencia pasiva de anticuerpos anti-GM1 o anti-GD1a produce una réplica del síndrome de Guillain-Barré tipo axonal en presencia de complemento humano, lo que proporciona evidencia de los papeles patogénicos de anticuerpos antigangliósidos y complemento en la aparición del síndrome de Guillain-Barré axonal.<sup>10</sup>

La existencia de anticuerpos anti-GM1 o anti-GD1a impidió la regeneración axonal después de la lesión del nervio periférico en un modelo murino, mientras que la eritropoyetina mejoró la regeneración del nervio. La activación de RhoA y Rho cinasa parece prevenir el crecimiento de neuritas inducido por anticuerpos anti-GM1 o anti-GD1a. El eculizumab, un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la escisión de C5 a C5a, impidió la disfunción y el daño estructural del nervio en el modelo murino.<sup>10</sup>

Algunos autores han propuesto que algunos signos clínicos de la encefalitis de Bickerstaff son resultado de la lesión inflamatoria en la región adyacente al IV ventrículo y la formación reticular mesencefálica.<sup>16</sup>

### Diagnóstico

La tríada clásica del síndrome de Miller-Fisher es ataxia, oftalmoplejía y arreflexia. En la encefali-

titis de Bickerstaff se asocia alteración del nivel de conciencia o hiperreflexia, como reflejo del daño al sistema nervioso central. En la práctica clínica, así como en las descripciones originales, hay otros síntomas y signos clínicos que también pueden observarse en pacientes con síndrome de Miller-Fisher y encefalitis de Bickerstaff, el más común de éstos es la ptosis, puede haber midriasis, trastornos sensoriales periféricos y parálisis facial (a veces se manifiesta después de que otras han comenzado a desaparecer).<sup>1</sup>

La encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff se distingue también por signos de vías largas, como respuestas plantares extensoras, hemihipoestesia o incluso parálisis bulbar.<sup>5,17</sup> Los criterios diagnósticos de la encefalitis de Bickerstaff requieren oftalmoplejía externa, progresiva y relativamente simétrica, ataxia durante cuatro semanas y la alteración de los signos de conciencia o piramidales.<sup>18</sup> El diagnóstico se realiza con base en su manifestación clínica.<sup>5</sup>

En un estudio acerca de si los hallazgos neurológicos fueron atípicos o incompletos se permitió el diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff probable si los anticuerpos anti-GQ1b eran positivos o si los anticuerpos anti-GQ1b eran negativos y los hallazgos neurológicos eran típicos. Para hacer el diagnóstico de ambos (definitivos o probables) es necesario excluir siempre otras condiciones patológicas con estudios de imagen, de laboratorio o ambos. Si además los pacientes manifiestan debilidad de las extremidades de 3 o menos en la escala del Consejo de Investigación Médica de Estados Unidos, se ha reportado como encefalitis de Bickerstaff con debilidad de las extremidades o sobreposición de encefalitis de Bickerstaff y síndrome de Guillain-Barré.<sup>7</sup> Los síntomas atípicos o la ausencia de hallazgos electrofisiológicos y radiológicos no deben descartar el diagnóstico. Por tanto, es necesaria una gran vigilancia clínica y el inicio rápido del trata-

miento para garantizar el pronóstico favorable de los pacientes con esta enfermedad.<sup>19</sup>

En ese estudio (de 62 pacientes diagnosticados con encefalitis de Bickerstaff) se encontró que todos tenían oftalmoplejía externa y ataxia (del tronco y las extremidades en 71%, troncal en 18% y de las extremidades en 11%), alteración de la conciencia en 74% (somnia en 45%, estupor, semicoma o coma en 29%). Todos los sujetos sin trastorno de la conciencia tenían hiperreflexia. La debilidad de las extremidades fue apreciable en 60%; reflejos tendinosos profundos ausentes o disminuidos en 58%, normales en 8% y aumentados en 34%. El signo de Babinski estuvo presente en 40%. Todos los pacientes tenían ataxia, pero sólo 16% tuvo deterioro de la sensibilidad profunda. Hubo debilidad facial en 45%, oftalmoplejía interna y parálisis bulbar en 34%, deterioro de la sensibilidad superficial en 31%, ptosis palpebral en 29% y nistagmo en 27% de los pacientes.<sup>17</sup>

En un estudio de 34 pacientes con anticuerpos anti-GQ1b, 31 tenían oftalmoplejía que incluía síndrome de Miller-Fisher (n=13, 41.9%), oftalmoparesia aguda (n=11, 32%), síndrome de Guillain-Barré con oftalmoplejía (n=6, 17.6%) y encefalitis de Bickerstaff (n=1, 2.9%). Todos los pacientes tenían oftalmoparesia externa; oftalmoplejía externa completa (4), déficit de abducción pura (3), parálisis vertical y de la aducción (2), parálisis vertical y de la abducción (1) y parálisis de la mirada vertical (1). En general, el déficit de la abducción estaba presente en 8 pacientes (72.7%). Se encontró oftalmoplejía unilateral sólo en 3 pacientes (27.3%). Otros hallazgos oculares incluyen ptosis (n=5, 45.5%) y oftalmoplejía interna (n=6, 54.5%). La ptosis fue parcial (no completa) en todos los pacientes y las pupilas eran no reactivas en todos, excepto uno con pupilas lentas.<sup>9</sup> La oftalmoplejía puede estar ausente o incompleta en la encefalitis de Bickerstaff y la ausencia de esta característica

clínica no debe excluir el diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff. Estos casos de encefalitis de Bickerstaff incompleta podrían definirse como hipersomnia atáxica sin oftalmoplejía.<sup>20</sup>

También puede observarse incontinencia emocional, con tendencia a llorar de manera inapropiada, comportamiento agresivo e inquietud, probablemente delirio y alteraciones de la memoria, principalmente durante la fase inicial de la enfermedad.<sup>21</sup> En cuanto a la incontinencia emocional, se reportó labilidad emocional, como risa, durante la fase de recuperación.<sup>2, 22</sup>

Se ha encontrado evidencia electrofisiológica de degeneración axonal motora y participación central.<sup>22</sup> En el estudio mencionado se realizó resonancia magnética a 54 pacientes, se encontraron anomalías hiperintensas en T2 en el tallo cerebral, el tálamo, el cerebelo o la sustancia blanca.<sup>17</sup> En otros estudios se mencionan también hiperintensidades en T2 del mesencéfalo superior,<sup>22</sup> el puente, el bulbo raquídeo, el mesencéfalo, el cuerpo caloso y el pedúnculo cerebeloso superior y medio.<sup>11</sup> Los valores del coeficiente de difusión aparentemente altos implican edema vasogénico, en lugar de edema citotóxico, como la causa de los cambios en la intensidad de la señal en las imágenes potenciadas en T2.<sup>23</sup>

Se realizó electroencefalograma a 33 pacientes, en 24 (73%) se encontró actividad  $\theta$  o  $\delta$  en reposo.<sup>17</sup> En varios estudios en donde se realizó electroencefalograma a los pacientes con encefalitis de Bickerstaff se encontró actividad  $\theta$  o  $\delta$  en reposo en alrededor de 50% de los pacientes.<sup>11,17</sup>

En los estudios de conducción del nervio motor de 34 pacientes, 15 (44%) tuvieron anomalías en el estudio de conducción nerviosa motora, el proceso predominante fue la degeneración axonal en 13 pacientes (38%) y desmielinización en sólo dos pacientes (6%).



En seis pacientes con diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff sometidos a electromiografía se encontraron potenciales de denervación activa (ondas agudas positivas o potenciales de fibrilación) en tres pacientes (50%), con debilidad de las extremidades en los días  $21 \pm 53$ .<sup>17</sup> En la conducción nerviosa y estudios de onda H, la anomalía más frecuente fue la ausencia de onda H en 75% de los pacientes con encefalitis de Bickerstaff (cuatro pacientes).<sup>11</sup> Se ha sugerido que la disfunción del nervio motor es predominantemente axonal y que la forma de síndrome de Guillain-Barré que se superpone con encefalitis de Bickerstaff puede ser el subtipo axonal, es decir, neuropatía axonal motora aguda (AMAN).<sup>17</sup>

Se ha encontrado disfunción del sistema propioceptivo aferente en pacientes con encefalitis de Bickerstaff (aproximadamente 67%). Estos resultados mostraron que en pacientes con encefalitis de Bickerstaff, la ataxia es causada por un mecanismo común al síndrome de Miller-Fisher.<sup>11</sup>

En un paciente la tomografía computada de emisión monofotónica (SPECT) mostró hipoperfusión del lóbulo frontal, el tallo cerebral y los núcleos basales. Estos hallazgos sugieren que el delirio puede originarse de un deterioro del lóbulo frontal o núcleos reticulares del tallo cerebral.<sup>22</sup>

Los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral son útiles para evaluar la lesión del tallo cerebral y pueden ayudar en el diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff.<sup>23</sup>

En un estudio de 62 pacientes con encefalitis de Bickerstaff, el anticuerpo anti-IgG de GQ1b estaba presente en 41 (66%) y el anti-GM1, anti-GD1a o anticuerpo anti-GalNAc-GD1a de IgG en 11 (18%). La evidencia serológica de infección reciente de *C. jejuni* se encontró en 14 (23%) de 60 pacientes; los sueros de los otros dos pacientes no estaban disponibles. Los datos del líquido cefalorraquídeo se obtuvieron

$1 \pm 3$  veces (mediana, 1) en 54 pacientes, todos en las primeras cuatro semanas después del inicio (mediana 6 días, intervalo  $1 \pm 26$  días). El recuento de células en líquido cefalorraquídeo varió de 0 a 142/mL (mediana 2 células/mL), la concentración de proteína fue de 10 a 678 mg/dL (mediana 47 mg/dL), misma que aumentó en 32 (59%) pacientes durante las primeras cuatro semanas. El recuento celular fue  $>5$  células/mL en 20 pacientes (37%).<sup>17</sup>

Los hallazgos de autopsia reportaron cambios inflamatorios definidos en el tronco cerebral con evidencia de infiltración linfocítica perivascular y edema circundante en la médula.<sup>1</sup>

Bickerstaff publicó: "las anomalías en el cerebro eran extraordinariamente escasas. En el tallo cerebral se produjo edema generalizado y dilatación de las vainas de mielina en los tractos de fibras menos compactas, como se ve en el edema cerebral. También en el tallo cerebral se produjo hiperplasia astrocítica, los vasos sanguíneos estaban distendidos en todas las áreas, pero en los lóbulos frontales, en torno a algunos de los vasos, fueron depositadas excéntricamente agregaciones perivasculares de linfocitos".<sup>3</sup>

### Tratamiento

Debido a que los ensayos controlados con distribución al azar han demostrado la eficacia de la plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré, el tratamiento debe administrarse a pacientes con superposición de síndrome de Miller-Fisher-síndrome de Guillain-Barré o encefalitis de Bickerstaff-síndrome de Guillain-Barré. Aunque en general los resultados de este tratamiento en pacientes con encefalitis de Bickerstaff son buenos, varios pacientes han fallecido. Por tanto, los pacientes con encefalitis de Bickerstaff, pero no síndrome de Miller-Fisher, deben recibir inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis.<sup>24</sup>

La plasmaféresis, seguida de un curso de inmunoglobulina intravenosa, no es significativamente mejor que la plasmaféresis o inmunoglobulina solas. La administración de prednisolona o metilprednisolona no aceleran significativamente la recuperación ni afectan el resultado a largo plazo en pacientes con síndrome de Guillain-Barré. Un estudio mostró que la administración combinada de globulina inmunitaria y metilprednisolona no fue más eficaz que la globulina inmunitaria sola, aunque el análisis de factores pronóstico sugirió un efecto a corto plazo.<sup>10</sup>

No se han realizado ensayos con distribución al azar de tratamiento para los pacientes con el síndrome de Miller-Fisher. En un análisis retrospectivo, la inmunoglobulina intravenosa, pero no la plasmaféresis, aceleró ligeramente la recuperación de la oftalmoplejía o ataxia en los pacientes con síndrome de Miller-Fisher, aunque el tiempo para completar la recuperación se mantuvo sin cambios.

La encefalitis de Bickerstaff se asocia con una respuesta inflamatoria más prominente que el síndrome de Miller-Fisher; la inhibición de metaloproteinasas de la matriz o citocinas proinflamatorias puede ser una opción terapéutica.<sup>25</sup> El tratamiento dirigido específicamente a la reparación de la barrera hematoencefálica es con inhibidores de las metaloproteinasas en la fase inflamatoria de la enfermedad, ésta podría ser una estrategia terapéutica prometedora para pacientes con encefalitis de Bickerstaff y, al combinar inhibidores de la actividad de metaloproteinasas y del TNF- $\alpha$ , puede reducirse la gravedad de la enfermedad.<sup>13</sup>

Los objetivos de rituximab son las células que expresan CD20 y por un mecanismo complejo y poco entendido media anticuerpos y la respuesta inmunitaria dependiente del complemento. Los estudios de síndrome de Miller-Fisher en ratones sugieren que en la periferia el anti-GQ1b se une

a las principales terminaciones presinápticas del nervio motor que conducen a la activación del complemento y formación del complejo de ataque a la membrana. Por tanto, se piensa que rituximab podría ser eficaz en el tratamiento de los síndromes GQ1b. La historia natural de la encefalitis de Bickerstaff suele ser monofásica, con tendencia a la remisión y es probable que el paciente que recibió rituximab mejorara a pesar del tratamiento con el intercambio de plasma que ya había recibido, que retrasó la recuperación. Sin embargo, rituximab no fue perjudicial en el paciente y puede ser que valga la pena considerarlo en otros casos graves de encefalitis de Bickerstaff, cuando los tratamientos convencionales no han sido efectivos.<sup>26</sup>

Se ha demostrado que fasudil, un inhibidor de la cinaasa Rho, tiene efectos terapéuticos en los pacientes con neuritis autoinmunitaria experimental.<sup>10</sup>

Los experimentos recientes investigaron el anticuerpo monoclonal anticomplemento, eculizumab, en neuropatías antigangliósidos. Este agente protegió contra el daño mediado por complemento en un modelo murino del síndrome de Miller-Fisher.<sup>10,26</sup>

### Agradecimiento

Al Dr. Andrés Domínguez Borgua, por su importante papel en la formación de médicos internistas de esta institución y su apoyo para realizar esta revisión.

### REFERENCIAS

1. Shahrizaila N, Yuki N. Review Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:576-583.
2. Bickerstaff E, Cloake P. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J* 1951;2:77-81.
3. Bickerstaff E. Brain-stem encephalitis: further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J* 1957;1:1384-1387.



4. Miller C. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255:57-65.
5. Deschle F, di Pace J, Carnero E, Hryb J, Perassolo M. Síndrome de Fisher-Bickerstaff: espectro clínico del anti-GQ1b. *Neurol Arg* 2013.
6. Hasegawa Y, Kawabata K, Nakai N, Tujimoto M, Takahashi A. Paralytic mydriasis in Bickerstaff brainstem encephalitis. Report of three cases. *Autonomic neuroscience: Basic and clinical US* 2013;177:53.
7. Koga M, Kusunoki S, Kaida K, Uehara R, et al. Research paper. Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:1210-1215.
8. Shameem R, Sonpal N, Hamid M, Orsher S, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: A rare variant of the anti-Gq1b antibody syndrome. *Practical Neurology* 2013;28-31.
9. Yuki N, Shahrizaila N. How do we identify infectious agents that trigger Guillain-Barre syndrome, Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis? *J Neurol Sci* 2011;1-5.
10. Yuki N, Hartung H. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294-2304.
11. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol* 2009;215:1-9.
12. Yuki N, Hattori T, Kuwabara S. Bickerstaff's brainstem encephalitis after an outbreak of *Campylobacter jejuni* Mori M, Koga enteritis. *J Neuroimmunol* 2008;196:143-146.
13. Saito K, Shimizu F, Koga M, Sano Y, et al. Research paper blood-brain barrier destruction determines Fisher/Bickerstaff clinical phenotypes: an *in vitro* study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:756-765.
14. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol* 2009;215:1-9.
15. Yuki N, Hirata K. Complement activation by anti-GQ1b antibodies in Fisher syndrome and its variants. *J Neuroimmunol* 2013;258:100-101.
16. Debreczeni R, Orosz P, Bihari J, Bereczki D. Bickerstaff brainstem encephalitis-A case report. *J Neurol Sci* 2013;629-678.
17. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barre syndrome. *Brain* 2003;126:2279-2290.
18. Dong H, Liu Z, Tang Y, Lu Y, et al. Recurrent Fisher-Bickerstaff syndrome: report of a Chinese case. *Chin Med J* 2011;124:2786-2788.
19. Travasarou M, Kitsos D, Marousi S, Panagopoulos G, et al. Atypical Bickerstaff's brainstem encephalitis: Clinical vigilance ensures favourable prognosis. *J Neurol Sci* 2013;629-678.
20. Lee S, Lim G, Kim J, Oh S, et al. Acute ophthalmoplegia (without ataxia) associated with anti-GQ1b antibody. *Neurology* 2008;71:426-429.
21. Wakerley B, Soon D, Chan Y, Yuki N. Atypical Bickerstaff brainstem encephalitis: ataxic hypersomnolence without ophthalmoplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1206-1207.
22. Wada Y, Yanagihara C, Nishimura Y, Funakoshi K, Odaka M. Delirio en dos pacientes con encefalitis de Bickerstaff. *J Neurol Sci* 2008;269:184-186.
23. Weidauer S, Ziemann U, Thomalske C, Gaa J, et al. Vasogenic edema in Bickerstaff's brainstem encephalitis. A serial MRI study. *Neurology* 2003;61:836-838.
24. Cho J, Kim G, Choi S, Lee J. The brainstem auditory evoked potentials in two cases of Bickerstaff's brainstem encephalitis. *Clin Neurophysiol* 2010;121:216.
25. Kuwabara S, Misawa S, Mori M. Is "Bickerstaff brainstem encephalitis" really encephalitis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;7:712.
26. Hardy T, Barnett M, Mohamed A, Garsia R, Davies L. Severe Bickerstaff's encephalitis treated with Rituximab: Serum and CSF GQ1b antibodies. *J Neuroimmunol* 2012;251:107-109.



# Síndrome de sepsis grave posesplenectomía secundario a *Streptococcus pneumoniae* en trasplante hepático

## RESUMEN

Los pacientes esplenectomizados o con hipoesplenía son susceptibles a padecer infecciones y sepsis grave (posesplenectomía). Comunicamos el caso de un paciente que padeció síndrome de sepsis posesplenectomía secundario a *Streptococcus pneumoniae* siete años después de practicarle esplenectomía por trombosis mesentérica y daño en la vena esplénica y antecedente de haberse sometido a trasplante hepático ortotópico. El síndrome de sepsis posesplenectomía tiene elevada mortalidad, su evolución es fulminante, las manifestaciones son graves y el pronóstico es malo. Es fundamental que los enfermos esplenectomizados sean vacunados, reciban antibióticos profilácticos y atención médica ante cualquier manifestación de un proceso infeccioso. Es prioritario implementar una política de salud pública para el desarrollo de guías de seguimiento de pacientes esplenectomizados y de la profilaxis, diagnóstico y tratamiento del síndrome de sepsis posesplenectomía, así como difundir entre los enfermos esplenectomizados y con disfunción esplénica y el grupo médico tratante programas educativos relacionados con esta enfermedad.

**Palabras clave:** esplenectomía, trasplante hepático ortotópico, disfunción esplénica, síndrome de sepsis posesplenectomía.

## Overwhelming postsplenectomy infection secondary to *Streptococcus pneumoniae* in liver transplantation

### ABSTRACT

Patients with splenectomy or splenic dysfunction are likely to suffer from severe infections and sepsis. This syndrome is called overwhelming postsplenectomy infection (OPSI). We present an adult case of OPSI syndrome secondary to *Streptococcus pneumoniae*, seven years after having performed splenectomy for mesenteric thrombosis with splenic venous involvement and antecedent of orthotopic liver transplantation. OPSI syndrome is associated with a high mortality. The course is rapid, the clinical symptoms are serious and the prognosis is poor. It is important for splenectomized patients to receive immunizations, antibiotic prophylaxis and seek medical attention at the earliest sign of minor infection. Public health politics should improve the implementation of guidelines related to the monitoring of splenectomized patients and prophylaxis, diagnosis and treatment of OPSI syndrome and give better information to patients and physicians in relation to this disease.

**Key words:** splenectomy, orthotopic liver transplantation, splenic dysfunction, overwhelming postsplenectomy infection.

Raúl Carrillo-Esper<sup>1</sup>  
Carlos Alberto Peña-Pérez<sup>2</sup>  
Isis Espinoza de los Monteros-Estrada<sup>2</sup>  
Teresa de la Torre-León<sup>2</sup>  
Agustín Omar Rosales-Gutiérrez<sup>2</sup>  
Jorge Arturo Nava-López<sup>2</sup>  
Adriana Denise Zepeda-Mendoza<sup>2</sup>  
Ángel Augusto Pérez-Calatayud<sup>2</sup>  
Manuel Alejandro Díaz-Carrillo<sup>2</sup>  
Carlos Rodrigo Rangel-Olascoaga<sup>2</sup>  
Itzel Lazcano-Romero<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

<sup>2</sup> Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Fundación Clínica Médica Sur.

<sup>3</sup> Residente de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Recibido: 16 de enero 2014

Aceptado: 28 de abril 2014

**Correspondencia:** Dr. Raúl Carrillo Esper  
Fundación Clínica Médica Sur  
Puente de piedra 150  
14050 México, DF  
revistacma95@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Peña-Pérez CA, Espinoza de los Monteros-Estrada I, De la Torre-León T y col. Síndrome de sepsis grave posesplenectomía secundario a *Streptococcus pneumoniae* en trasplante hepático. Med Int Méx 2014;30:591-601.

## ANTECEDENTES

El bazo es un órgano clave en la inmunorregulación por su capacidad para vincular la inmunidad innata y adaptativa. El hipoesplenismo es el deterioro adquirido en la función del bazo causado por varias enfermedades de origen hematológico, autoinmunitario, infeccioso y oncológico. La asplenia, término que refiere la ausencia del bazo, situación que rara vez es congénita, obedece principalmente a causas de índole quirúrgica, sobre todo las relacionadas con el traumatismo.<sup>1</sup>

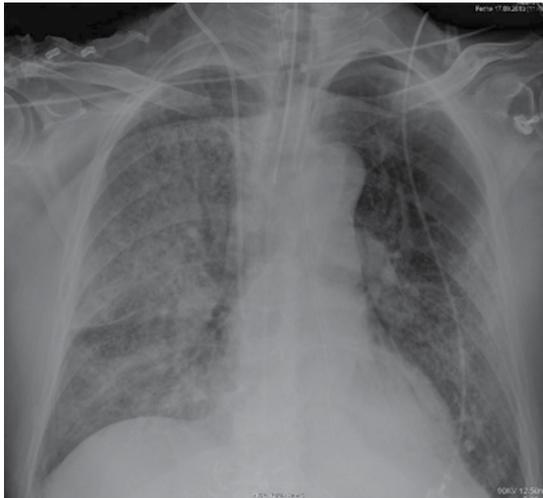
El hipoesplenismo y la asplenia confieren un elevado riesgo de adquirir infecciones, particularmente por microorganismos encapsulados, que se asocian con mortalidad superior a 80%. Debido a la elevada morbilidad y mortalidad, la evolución fulminante y la resistencia al tratamiento habitual de las infecciones causadas por bacterias encapsuladas, la prevención a través de la información, educación, vacunación y profilaxis con antibióticos resulta prioridad para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.<sup>2</sup>

El objetivo de este artículo es revisar los conceptos actuales del síndrome de sepsis posesplenectomía (*OPSI syndrome*, por sus siglas en inglés de *overwhelming postsplenectomy infection syndrome*) e insistir en la prioridad y necesidad de implementar un programa nacional y multiinstitucional de tratamiento y seguimiento de estos enfermos.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 77 años de edad, con antecedentes médicos relevantes de infección secundaria al virus de la hepatitis C en 1989 que evolucionó a cirrosis hepática tributaria de trasplante hepático ortotópico en 2006; desde entonces ha recibido inmunosupresores (tacro-

limus y prednisona). En 2007 tuvo trombosis mesentérica con daño predominante en la vena esplénica que ameritó esplenectomía urgente. No recibió inmunizaciones previas ni posteriores a la esplenectomía. Antecedente de tabaquismo intenso durante 50 años con índice tabáquico de 80, suspendido tres días previos al ingreso hospitalario. El enfermo acudió a visitar a su hermana convaleciente de neumonía adquirida en la comunidad aún en ambiente hospitalario tres días previos al inicio de su padecimiento actual, mismo que inició cinco días antes del ingreso hospitalario por cuadro clínico que se distinguía por tos seca, disneizante y progresiva de medianos esfuerzos a incluso en reposo, así como fiebre no cuantificada. Fue valorado en la sala de urgencias donde se le realizaron estudios básicos en los que destacaron: leucopenia  $3 \times 10^3/\mu\text{L}$  (4.5-11.0), linfopenia  $0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$  (1.2-4.9), proteína C reactiva 424.6, procalcitonina 21.21 ng/mL (0.0-0.05), BUN 69.6 mg/dL (8.0-20.0), creatinina sérica 2.33 mg/dL (0.44-1.03), bilirrubinas totales 0.86 mg/dL (0.40-1.50), alanino aminotransferasa 49 U/L (15-41), aspartato aminotransferasa 78 U/L (14-54), fosfatasa alcalina 50 U/L (32-91), deshidrogenasa láctica 251 U/L (98-192). La radiografía simple de tórax mostró infiltrado reticular del lóbulo superior y medio derecho (Figura 1) y la tomografía axial computada (TAC) simple de tórax en ventana para pulmón evidenció una imagen hiperdensa que afectaba el lóbulo superior y medio derecho con broncograma aéreo (Figura 2). Se decidió su ingreso a la Unidad de Terapia Intermedia, donde 24 horas posteriores a su ingreso hospitalario tuvo deterioro del estado ventilatorio y hemodinámico por franca taquipnea (35 rpm), desaturación a 60% con  $\text{FIO}_2$  a 21% que corrigió a 80% con soporte de ventilación no invasiva con  $\text{FIO}_2$  a 100%, taquicardia de 144 lpm, hipotensión arterial (85/59 mmHg), por lo que se decidió su traslado a la Unidad de Terapia Intensiva, donde se diagnosticó síndrome de sepsis grave posesplenectomía secundario a neumonía asociada con cuidados de la salud,



**Figura 1.** Radiografía simple anteroposterior portátil que evidencia infiltrado reticular con daño lobar derecho y basal izquierdo con broncograma aéreo.



**Figura 2.** Tomografía axial computada en corte axial en la división de los bronquios principales que muestra el infiltrado reticular y micronodular predominante del lóbulo superior y medio segmentos posteriores con presencia de broncograma aéreo y bronquiectasias bilaterales.

síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave primaria y disfunción multiorgánica (respiratoria, cardiovascular y renal). Se inició tratamiento por

paquetes y dirigidos por metas con base en la Campaña Sobrevivir a la Sepsis con inicio de antibióticos: ceftriaxona 1 g por vía endovenosa (IV) cada 12 horas, claritromicina 500 mg vía IV cada 12 horas, trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg vía IV cada 12 horas ante la sospecha de gérmenes grampositivos, así como ventilación mecánica invasiva con técnica de protección alveolar. Pese al soporte ventilatorio convencional el paciente persistió con hipoxemia resistente, por lo que se instauraron medidas no convencionales de soporte ventilatorio con infusión endovenosa de relajante muscular con cisatracurio (37.5 mg/h), posición en prono (12 horas/día) e infusión endovenosa de metilprednisolona (1 mg/kg/día) durante 2, 3 y 10 días, respectivamente (Cuadro 1).

El hemocultivo y lavado bronquioalveolar reportaron abundantes cocos grampositivos, el frotis de sangre periférica evidenció cuerpos de Howell-Jolly y abundantes cocos grampositivos en pares (Figura 3); a las 24 horas de siembra desarrolló en el hemocultivo y cultivo de secreción bronquial abundante *Streptococcus pneumoniae*; la PCR para influenza A fue positiva, por lo que se agregó al tratamiento oseltamivir a dosis de 75 mg cada 12 horas.

De los estudios de laboratorio realizados a su ingreso a la UTI destacó el incremento en las concentraciones de lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos (NGAL) >2,000 ng/mL, así como la lesión renal aguda KDIGO 2, que se distinguía por oligoanuria, por lo que se decidió iniciar soporte renal con hemodiálisis más ultrafiltración intermitente. El paciente cursó con evolución clínica lenta a la mejoría, por lo que fue posible retirar la ventilación mecánica invasiva 12 días posteriores al inicio de la misma, con reducción de las disfunciones orgánicas identificadas a su ingreso a la UTI. El paciente egresó de la UTI 20 días posteriores a su ingreso en buenas condiciones generales.

**Cuadro 1.** Evolución gasométrica

	16-09-13	17-09-13	17-09-13*	18-09-13	18-09-13*	19-09-13	19-09-13*	20-09-13
pH	7.43	7.39	7.22	7.23	7.42	7.41	7.36	7.35
paCO <sub>2</sub> (mmHg)	40.4	29.9	43.4	49.8	32.9	34	45	44.2
paO <sub>2</sub> (mmHg)	28.5	51.8	139	59.3	92.1	56.0	111	79.7
A-a (%)	27.9	17.8	36.2	27.8	35.4	14.2	45.1	16.2
Lactato (mmol/L)	5.5	2.7	2.9	2.0	1.7	1.6	1.6	1.5
Cortocircuito (%)	51.0	40.1	16.8	30.3	13.7	35.9	11.7	27.2
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mmHg)	122	86.3	173	119	168	70	202	79.7
Déficit de base (mmol/L)	-3.9	-6.3	-9.8	-6.7	-2.2	-2.0	-0.6	-1.4

\* Ventilación en prono.



**Figura 3.** Frotis de sangre periférica que muestra cuerpos de Howell-Jolly (flecha) y abundantes cocos grampositivos en pares (interior del recuadro).

### DISCUSIÓN

El bazo es el principal órgano linfoide en el cuerpo humano y contiene más de la mitad del total de linfocitos B productores de inmunoglobulinas. Los sinusoides del bazo semejan a un “peine de dientes finos”, al filtrar la sangre que circula por una serie de capilares de diámetros menor a 1 micra secuestrando eritrocitos senescentes y rígidos de la circulación

sanguínea. Las células mononucleares que se encuentran dentro de esta red capilar fagocitan a las bacterias circulantes, en particular a los microorganismos no opsonizados.<sup>4</sup> Fuera de la circulación esplénica, los antígenos polisacáridos son poco inmunogénicos en comparación con los antígenos proteicos. Esto contribuye a que la cobertura de polisacáridos de las bacterias pueda evadir la respuesta inmunitaria y su fagocitosis posterior.<sup>5</sup> Los pacientes asplénicos pueden padecer sepsis con cualquier tipo de microorganismo, ya sea bacteria, virus, hongos y protozoarios; sin embargo, la sepsis en pacientes asplénicos se relaciona principalmente con microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, que resiste a la fagocitosis, pero que puede ser rápidamente superado en presencia de pequeñas cantidades de anticuerpos de tipo específico.<sup>6</sup>

En la asplenia o hipoesplenismo la producción de anticuerpos ante un nuevo antígeno está deteriorada y las bacterias proliferan rápidamente. El riesgo de padecer una infección grave y sepsis por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B y *Neisseria meningitidis* en pacientes esplenectomizados o hipoesplénicos es 12 a 25 veces mayor en relación con la población en general.<sup>7-9</sup>



En 1919 Morris y Bullock<sup>10</sup> describieron que la esplenectomía se asociaba con mayor riesgo de adquirir infecciones, por lo que recomendaron evitar la remoción indiscriminada de este órgano. O'Donnell<sup>11</sup> en 1929 reportó el primer caso de infección asociada con esplenectomía. King y Shumacker<sup>12</sup> en 1952 centraron la atención en el tema al reportar la muerte por infección grave de cinco niños menores de un año de edad esplenectomizados por esferocitosis hereditaria.

La esplenectomía es la causa más común de asplenia y las principales indicaciones para realizarla son secundarias a traumatismos (40%), enfermedades hematológicas y neoplasias malignas (35%), traumatismo esplénico accidental durante intervención quirúrgica intraabdominal por otra causa (24%) y trombocitopenia asociada con infección por el virus de la hepatitis

C.<sup>13</sup> Demeshek<sup>14</sup> en 1955 acuñó el término de hipoesplenismo para referir la hipofunción adquirida del bazo asociada con alguna otra enfermedad ya sea autoinmunitaria, infecciosa, hematooncológica o congénita (Cuadro 2).<sup>15,16</sup>

El síndrome de sepsis posesplenectomía define a todo cuadro de sepsis, sepsis grave, neumonía grave y meningitis secundaria a bacterias encapsuladas en pacientes con antecedente de asplenia o hipoesplenismo. Los procesos infecciosos y la sepsis en este grupo de pacientes tienen mortalidad superior a 70%, que ocurren en las primeras 24 horas de iniciado el cuadro. La incidencia de este síndrome es mayor en pacientes esplenectomizados durante la infancia por antecedente de talasemia, anemia de células falciformes, linfoma de Hodgkin y esferocitosis y en los sujetos con hipoesplenismo secundario

**Cuadro 2.** Enfermedades asociadas con hipoesplenismo o atrofia esplénica

<p><b>Formas congénitas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoesplenismo aislado congénito</li> <li>Síndrome de Ivemark</li> <li>Síndrome de poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica</li> <li>Autoinmunitaria</li> <li>Hipoparatiroidismo</li> <li>Síndrome de Stormorken</li> </ul> <p><b>Enfermedades gastrointestinales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad celíaca</li> <li>Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>Enfermedad de Whipple</li> <li>Dermatitis herpetiforme</li> <li>Linfangiectasia intestinal</li> <li>Enteritis ulcerativa crónica idiopática</li> </ul> <p><b>Enfermedades infecciosas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VIH-SIDA</li> <li>Meningitis neumocócica</li> <li>Malaria</li> </ul> <p><b>Enfermedades hepáticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatitis crónica activa</li> <li>Cirrosis biliar primaria</li> <li>Cirrosis hepática e hipertensión portal</li> </ul> <p><b>Enfermedades onco-hematológicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobina S</li> <li>Trasplante de médula ósea</li> <li>Enfermedad de injerto contra huésped crónica</li> <li>Leucemia aguda</li> <li>Enfermedades mieloproliferativas crónicas</li> </ul>	<p><b>Formas iatrogénicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exposición a metildopa</li> <li>Esteroides a dosis altas</li> <li>Nutrición parenteral total</li> <li>Irradiación a bazo</li> </ul> <p><b>Enfermedades autoinmunitarias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lupus eritematoso generalizado</li> <li>Artritis reumatoide</li> <li>Glomerulonefritis</li> <li>Granulomatosis de Wegener</li> <li>Síndrome Goodpasture</li> <li>Síndrome de Sjögren</li> <li>Poliarteritis nodosa</li> <li>Tiroiditis</li> <li>Sarcoidosis</li> </ul> <p><b>Alteraciones en la circulación esplénica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosis de la arteria esplénica</li> <li>Trombosis de la vena esplénica</li> <li>Trombosis del tronco celiaco</li> </ul> <p><b>Misceláneas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amiloidosis</li> </ul>
--	---

Adaptado de la referencia 16.

a quimioterapia y radioterapia.<sup>17</sup> La incidencia del síndrome de sepsis posesplenectomía en niños se ha estimado aproximadamente en 1 por cada 175 pacientes al año y en adultos en 1 por cada 400 a 500 pacientes al año.<sup>5,13</sup> Sin embargo, Kyaw<sup>18</sup> reportó una tasa de 1 por cada 14 pacientes al año. El mayor riesgo de padecer síndrome de sepsis posesplenectomía se produce durante los primeros dos años posteriores a la esplenectomía; sin embargo, éste puede sobrevenir de manera tardía incluso 40 años después, por tanto, se considera que el riesgo de padecer sepsis grave en estos pacientes es permanente.<sup>19-22</sup>

En un estudio de cohorte de base poblacional se demostró que el riesgo de padecer infecciones que requirieron hospitalización en pacientes esplenectomizados fue mayor en los primeros 90 días, 10% de estos enfermos ameritó tratamiento intrahospitalario en comparación con 0.6% de la población general (OR 18.1, IC 95% 14.8-22.1). El riesgo de infección fue 4.6 veces mayor 91 a 365 días posteriores a la esplenectomía y superior a 2.5 veces 365 días o más después de la esplenectomía en comparación con la población general.<sup>21</sup> Cullingford<sup>23</sup> reportó la incidencia de sepsis en 0.42 casos por cada 100 personas al año y la incidencia reportada por Holdsworth<sup>24</sup> fue de 4.4% en niños menores de 16 años de edad y de 0.9% en adultos esplenectomizados.

La manifestación clínica del síndrome de sepsis posesplenectomía es variada y poco específica al inicio del cuadro; puede simular un resfriado común en la fase temprana de la evolución o un cuadro de sepsis sin foco evidente, de pródromo corto que progresa a sepsis grave y choque séptico con coagulación intravascular diseminada, evento asociado con elevada mortalidad a pocas horas de iniciado el cuadro clínico.<sup>8</sup> Algunos pacientes llegan a padecer síndrome de Waterhouse-Friderichsen. A pesar del tratamiento y soporte médico multiorgánico en la UTI, la

mortalidad en estos enfermos es aún muy elevada.<sup>5</sup> En casos aislados, se ha identificado que cuando el enfermo acude a recibir tratamiento de manera oportuna se puede reducir la mortalidad a menos de 10%, de ahí la importancia de alertar al equipo de salud acerca del diagnóstico temprano y oportuno.<sup>8</sup>

En el estado de hipoesplenismo no se han identificado factores de riesgo específicos del síndrome de sepsis posesplenectomía. Sin embargo, el escrutinio de la hipofunción del bazo es poco estudiado a pesar de haber identificado algunas enfermedades en las que ya sea como consecuencia de la misma enfermedad o por efecto de intervenciones farmacológicas o no farmacológicas (entre las que destaca la radioterapia), ocurra hipoesplenismo o atrofia del bazo.<sup>15-17</sup>

Los métodos diagnósticos para evaluar la disfunción del bazo se basan en la determinación de la capacidad de filtrado del bazo a través de radioisótopos y métodos que cuantifican la existencia de alteraciones morfológicas eritrocitarias. Los métodos radioisotópicos, como la gammagrafía con tecnecio 99 (Tc<sup>99m</sup>), permiten evaluar de manera morfofuncional al bazo a través de la inyección, la captación y eliminación de sustancias o partículas radiomarcadas. Los métodos que detectan las alteraciones morfológicas de los eritrocitos resultan más adecuados para su uso clínico cotidiano, porque estas pruebas son de fácil acceso, no son costosas y son menos invasivas que el marcaje con radioisótopos.<sup>25</sup> Por este motivo la búsqueda intencionada de los cuerpos de Howell-Jolly en el frotis de sangre periférica, que son pequeños remanentes del núcleo eritrocitario original, resulta un método de escrutinio de fácil acceso que puede realizarse en cualquier ámbito hospitalario. El incremento en número de los cuerpos de Howell-Jolly en un frotis de sangre periférica, aunque no es un parámetro de alta sensibilidad,



puede identificar a pacientes con algún grado de hipoesplenismo, lo que representa un riesgo de síndrome de sepsis posesplenectomía.<sup>26-28</sup>

Pese a que el riesgo de infecciones y sepsis en el paciente esplenectomizado o hipoesplénico se reconoció desde hace más de 50 años, se estima que más de 80% de los pacientes esplenectomizados o con hipoesplenismo desconocen los riesgos que conlleva esta condición médica, principalmente el de adquirir infecciones graves y potencialmente mortales.<sup>5</sup> Las estrategias recomendadas para disminuir el riesgo de síndrome de sepsis posesplenectomía son: 1) inmunización, 2) profilaxis con antibióticos, 3) información y educación del paciente, 4) programas de vigilancia y seguimiento a corto y largo plazos.<sup>29,30</sup>

### Inmunización

La vacunación es fundamental en la profilaxis de los procesos infecciosos secundarios en pacientes esplenectomizados o con hipoesplenía. Las recomendaciones actuales son las siguientes (Figura 4):

### *Streptococcus pneumoniae*

La inmunización antineumocócica con la vacuna polivalente de polisacáridos capsulares contra 23 serotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) debe aplicarse a todos los pacientes que han sido o serán esplenectomizados y en los sujetos que por alguna enfermedad o intervención terapéutica cursen con hipoesplenía.<sup>31</sup> La inmunización que confiere la vacuna polivalente de 23 serotipos abarca más de 90% de los serotipos condicionantes de infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*.<sup>32,33</sup> En esplenectomía electiva (programada), la vacuna polivalente debe aplicarse dos semanas previas al evento quirúrgico, esto garantiza la adecuada respuesta en la producción de anticuerpos. En el caso de esplenectomía urgente se recomienda aplicar la vacuna en el posoperatorio inmediato. En niños menores de dos años de edad, la inmunización deberá realizarse con la vacuna polivalente de siete serotipos y bajo las mismas circunstancias que en el adulto que se someterá a esplenectomía electiva o urgente. En niños mayores de dos años de edad, se aplica la vacuna polivalente de

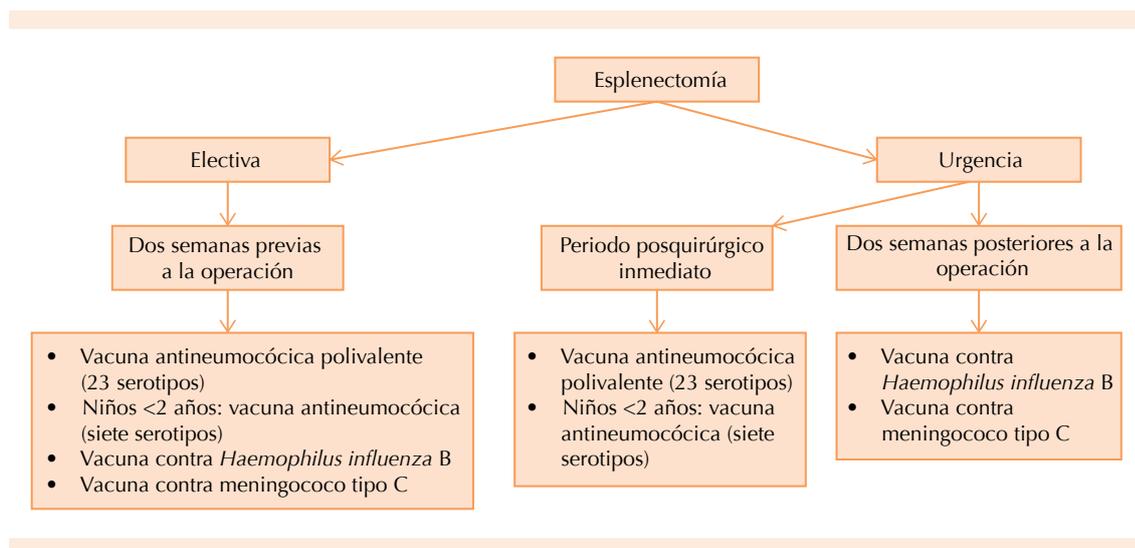


Figura 4. Inmunoprofilaxis en pacientes esplenectomizados.<sup>34</sup>

23 serotipos con un amplio margen de seguridad e inmunogenicidad.<sup>34,35</sup>

En relación con la aplicación de la vacuna antineumocócica, algunos pacientes muestran falla para manifestar una respuesta inmunogénica con elevación de anticuerpos que puede estar genéticamente determinada; este patrón de respuesta inmunogénica es predominante en pacientes mayores y en los esplenectomizados por neoplasias malignas hematológicas. El hecho de no mostrar incremento en el título de anticuerpos antineumocócico posvacunación permite identificar a los pacientes no respondedores a la vacunación y que están en alto riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasiva. Por ello, la evidencia científica apoya realizar de manera rutinaria la medición de la respuesta sérica inmunológica tras la aplicación de la vacuna antineumocócica. La Organización Mundial de la Salud cataloga como respondedores a la vacuna antineumocócica a los niños pequeños que muestran concentraciones de IgG de serotipo específico > 0.35 mcg/mL posvacunación. La relevancia de este umbral para adultos, especialmente los mayores, no está validada y valores más altos pueden resultar más apropiados. Identificar a los pacientes no respondedores a la inmunización con la vacuna antineumocócica permite adecuar las medidas de protección y reducir el riesgo de síndrome de sepsis posesplenectomía, porque bajo estas circunstancias los pacientes resultan beneficiados con esquemas profilácticos de antibiótico.<sup>36-38</sup>

#### *Haemophilus influenzae* tipo B

Existe suficiente evidencia de que la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B es inmunogénica en pacientes con asplenia y, por ello, se recomienda su aplicación. Debe administrarse a todo paciente asplénico o con hipoesplenismo que no haya sido inmunizado previamente. Se recomienda aplicar la vacuna con polisacáridos

de tipo b, dos semanas previas al procedimiento quirúrgico en caso de que éste sea electivo, o dos semanas posteriores en caso de esplenectomía urgente. No se requiere la aplicación subsecuente una vez inmunizado el paciente.<sup>37-41</sup>

#### *Neisseria meningitidis*

La vacuna de proteína conjugada contra meningococo serogrupo C confiere inmunidad permanente. Su aplicación se recomienda dos semanas previas a la esplenectomía electiva o dos semanas posteriores a la esplenectomía urgente. En caso de viajes a lugares con alta prevalencia de los serogrupos A, C, Y y W135 se recomienda aplicar la vacuna tetravalente.<sup>40,42-44</sup>

#### *Influenza*

Todo paciente con asplenia o hipoesplenia debe ser inmunizado contra influenza estacional.<sup>41,43-45</sup>

#### Profilaxis con antibióticos

La evidencia científica respalda mantener profilaxis con antibióticos en pacientes asplénicos o con hipoesplenismo en las siguientes circunstancias: niños menores de 16 años, adultos mayores de 50 años, pacientes no respondedores a la vacuna antineumocócica o con infección invasiva previa documentada, durante el periodo perioperatorio en pacientes con esplenectomía por traumatismo y en pacientes con enfermedad hematológica en radioterapia selectiva al bazo o enfermedad crónica de injerto contra huésped. Los esquemas de antibióticos recomendados son con penicilina oral o amoxicilina y, en caso de alergia a la penicilina, se recomienda cotrimoxazol o fluoroquinolona oral.<sup>38,45,46</sup>

En los pacientes que reciben profilaxis con antibióticos y que padecen síndrome febril agudo se deberá adecuar la cobertura antimicrobiana agregando esquema de antibióticos apropiado



evitando mecanismos de resistencia cruzada y presión de selección con base en la epidemiología microbiológica local.<sup>47-49</sup>

### Educación e información

Es esencial educar e informar a los pacientes con esplenectomía o hipoesplenismo acerca del elevado riesgo que tienen de adquirir infecciones potencialmente mortales, de la importancia de no menospreciar cualquier signo o síntoma de infección, de acudir a valoración médica temprana y oportuna ante cualquier signo de alarma y de seguir el esquema de vacunación. Es recomendable que los enfermos utilicen un brazalete de alerta o su equivalente y que lleven consigo en todo momento una tarjeta con información de su condición de inmunodeficiencia conferida por asplenia o hipoesplenia, datos clínicos relevantes en relación con el tratamiento con antibióticos como profilaxis, inmunosupresores, enfermedades asociadas de tipo autoinmunitario, hematológico, oncológico y números telefónicos de contactos. En caso de emergencia esta información puede salvar vidas.<sup>50,51</sup>

La educación del personal médico y de los pacientes del riesgo de sepsis que confiere la ausencia o disfunción del bazo debe ser prioridad. Más de 80% de estos pacientes no recibe información apropiada, menos aún seguimiento para la vigilancia de inmunizaciones y esquemas de antibióticos profilácticos, resaltando la importancia y compromiso de los médicos cirujanos, hematólogos, oncólogos, gastroenterólogos, reumatólogos, internistas y el resto del equipo médico involucrado en el seguimiento de estos pacientes.<sup>50-52</sup>

Establecer un sistema de registro intrahospitalario, interinstitucional o más aún, contar con una red nacional de vigilancia puede ofrecer beneficios de índole clínico y de costos en atención a este grupo de pacientes.<sup>50-52</sup>

Los pacientes y sus familiares deben estar conscientes de que, a pesar de los esquemas de inmunización y los antibióticos profilácticos, las infecciones por bacterias encapsuladas pueden llegar a ocurrir, por tanto, ante el menor indicio de enfermedad febril aguda deben acudir de inmediato a valoración médica. Identificar y adecuar el tratamiento de manera oportuna en estos pacientes reduce significativamente la mortalidad.<sup>50-52</sup>

Los nuevos tratamientos inmunosupresores específicos –como los anticuerpos monoclonales específicos, que a la fecha han incrementado notablemente su aplicación no sólo en el campo de las enfermedades autoinmunitarias y hemato-oncológicas, sino que actualmente se ha extendido a los pacientes trasplantados con incompatibilidad ABO<sup>53</sup> incrementan de manera significativa el riesgo de síndrome de sepsis posesplenectomía.

### CONCLUSIÓN

La esplenectomía es un procedimiento quirúrgico frecuente en México. El caso que comunicamos es claro reflejo de la desinformación y falta de apego al seguimiento que todo paciente con asplenia e hipoesplenia debe evitar. Es menester desarrollar un programa nacional de registro, información, educación, vigilancia y prevención de todos los pacientes con esplenectomía o hipoesplenismo para reducir el riesgo de esta grave complicación, porque, como se ha insistido en este trabajo, la morbilidad y mortalidad resultan inaceptablemente elevadas para una condición prevenible y tratable cuando se diagnostica de manera temprana y oportuna.

Por lo anterior es recomendable que la autoridad sanitaria convoque a expertos para desarrollar e implementar una Norma Oficial Mexicana que unifique en todo el país los criterios de profilaxis, tratamiento y seguimiento de los enfermos esplenectomizados o con hipoesplenia.

## REFERENCIAS

1. Weintraub LR. Splenectomy: Who, when and why? *Hosp Pract* 1994;29:27-34.
2. Rowley DA. The formation of circulating antibody in the splenectomized human being following intravenous injection of heterologous erythrocytes. *J Immunol* 1950;65:515-521.
3. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
4. Hosea SW, Brown EJ, Hamburger MI, Frank MM. Opsonic requirements for intravascular clearance after splenectomy. *N Engl J Med* 1981;304:245.
5. Styrt B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med* 1990;88:33.
6. Lynch AM, Kapila R. Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996;4:693-707.
7. Green JB, Shackford SR, Sise MJ, Fridlund P. Late septic complications in adults following splenectomy for trauma: A prospective analysis in 144 patients. *J Trauma* 1986;26:999-1004.
8. Brigden ML. Overwhelming post-splenectomy infection-still a problem. *West J Med* 1992;157:440-443.
9. Jones P, Leder K, Woolley I, Cameron P, et al. Postsplenectomy infection. Strategies for prevention in general practice. *Australian Family Physician* 2010;39:383-386.
10. Morris DH, Bullock FD. The importance of the spleen in resistance to infection. *Ann Surg* 1919;70:513-521.
11. O'Donnell FJ. The value of splenectomy in Banm'ti's disease. *Br Med J* 1929;824.
12. King H, Shumacker HB Jr. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 1952;136:239-242.
13. Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton III LJ, Offord KP. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 1982;248:2279-2283.
14. Demeshek W. Hyposplenism. *JAMA* 1955;157:613.
15. Doll DC, List AF, Yarbro JW. Functional hyposplenism. *South Med J* 1987;80:999-1006.
16. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011;378:86-97.
17. Weitzman S, Aisenberg AC. Fulminant sepsis after the successful treatment of Hodgkin's disease. *Am J Med* 1977;62:47.
18. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006;119:1-276.
19. Gopal V, Bisno AL. Fulminant pneumococcal infections in "normal" asplenic hosts. *Arch Intern Med* 1977;137:1526.
20. Zarrabi MH, Rosner F. Serious infections in adults following splenectomy for trauma. *Arch Intern Med* 1984;144:1421.
21. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151:546-555.
22. Stryker RM, Orton DW. Overwhelming postsplenectomy infection. *Ann Emerg Med* 1988;17:161-164.
23. Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 1991;78:716-721.
24. Holdsworth R, Irving A, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate actual *versus* perceived risks. *Br J Surg* 1991;78:1031-1038.
25. Spencer SP, Gupta SM. The spleen: diagnosis of splenic diseases using radiolabeled tracers. *Crit Rev Lab Sci* 1989;27:299-318.
26. Peter AM, Ryan PFJ, Klonizakis I, Elkon KB, et al. Measurement of splenic function in humans using heat damaged autologous red blood cells. *Scand J Haematol* 1981;27:374-380.
27. Corazza GR, Ginaldi L, Zoli G, Frisoni M, et al. Howell-Jolly body counting as a measure of splenic function: A reassessment. *Clin Lab Haematol* 1990;12:269-275.
28. Lane PA, O'Connell JL, Lear JL, Rogers ZR, et al. Functional asplenia in hemoglobin SC disease. *Blood* 1995;85:2238-2244.
29. Department of Health. Immunisation Against Infectious Disease (The Green Book) HMSO, London 2010. Available at: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_079917](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_079917) (accessed on 09 September 2011).
30. Working party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent of dysfunctional spleen. *BMJ* 1996;312:430-434.
31. Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals. *Human Vaccination* 2009;5:85-91.
32. Balmer P, Cant AJ, Borrow R. Anti-pneumococcal antibody titre measurement: what useful information does it yield? *J Clin Pathol* 2007;60:345-350.
33. Shatz DV. Vaccination considerations in the asplenic patient. *Expert Rev Vaccines* 2005;4:27-34.
34. Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, Nesargikar PN. Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg* 2009;7:421-423.
35. Musher DM, Ceasar H, Kojic EM, Musher BL, et al. Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 2005;191:1063-1067.
36. Whitney CG. Preventing pneumococcal disease. ACIP recommends pneumococcal polysaccharide vaccine for all adult age > or = 65. *Geriatrics* 2003;58:20-22,25.



37. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002;2:440-443.
38. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol* 2011;155:308-317.
39. Jockovich M, Mendelhall NP, Sombeck MD, Talbert JL, et al. Long-term complications of laparotomy in Hodgkin's disease. *Ann Surg* 1994;219:615-621;discussion, 621-624.
40. Ambrosino DM, Siber GR. Simultaneous administration of vaccines for *Haemophilus influenzae* type B, *pneumococci* and *meningococci*. *J Infect Dis* 1986;154:893-896.
41. Salisbury DM, Begg NT, editors. Immunisation against infectious disease. London: HMSO, 1996.
42. Mourtzoukou E, Pappas G, Peppas G, Falgas ME. Vaccination of asplenic or hyposplenic adult. *Br J Surg* 2008;95:273-280.
43. Pao M, Papadopoulos EB, Chou J, Glenn H, et al. Response to pneumococcal (PNCRM7) and *Haemophilus influenzae* conjugate vaccine (HIB) in paediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHCT). *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008;14:1022-1030.
44. Snape MD, Perret KP, Ford KJ. Immunogenicity of a tetra-valent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants; a randomized controlled trial. *J Ame Med Ass* 2008;299:173-184.
45. Riddington C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Systematic Review* 2002;68:157-162.
46. Cummins D, Heuschkel R, Davies SC. Penicillin prophylaxis in children with sickle cell disease in Brent. *Br Med J* 1991;302:989-990.
47. William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: A comprehensive review. Part II: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Haematology* 2007;12:89-98.
48. Malangoni MA, Dillon LD, Klammer TW, Condon RL. Factors influencing the risk of early and late serious infection in adult after splenectomy for trauma. *Surgery* 1984;96:775-783.
49. Keenan RD, Boswell T, Milligan DW. Do post-splenectomy patients take prophylactic penicillin? *Br J Haematol* 1999;105:509-510.
50. Spickett GP, Bullimore J, Wallis J, Smith S, Sounders P. Northern region asplenia register analysis of first two years. *J Clin Pathol* 1999;52:424-429.
51. Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:657-660.
52. Woolley I, Jones P, Spelman D, Gold L. Cost-effectiveness of a post-splenectomy registry for prevention of sepsis in the asplenic. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2006;30:558-561.
53. Takeda K, Morioka D, Kumamoto T, Matsuo K, et al. A survival case of ABO-incompatible liver transplantation complicated with severe preoperative infection and subsequent overwhelming postsplenectomy infection. *Transplantation Proc* 2009;41:3941-3944.



## Fístula carótido-cavernosa

### RESUMEN

La fístula carótido-cavernosa es una conexión anómala entre la arteria carótida y el seno cavernoso; puede ser espontánea en 25% de los casos o adquirida en el 75% restante, principalmente de origen traumático. Se distingue por proptosis, quemosis, vasos epiesclerales en tirabuzón, pulsación del glóbulo ocular, soplo orbitario, disminución de la agudeza visual y aumento de la presión intraocular. Se comunica el caso de un paciente de 48 años de edad, sin antecedente de traumatismo craneoencefálico, que padeció un cuadro compatible con fístula carótido-cavernosa espontánea, inicialmente tratado como glaucoma y, posteriormente, como celulitis orbitaria con dosis elevadas de glucocorticoides, sin respuesta al tratamiento; ingresó al servicio de Medicina Interna por descontrol metabólico, donde se confirmó el diagnóstico con angiotomografía, con la panangiografía se ubicó la fístula y se embolizó en una segunda intención con el coils y Onyx®.

**Palabras clave:** fístula carótido-cavernosa, exoftalmos, glaucoma.

José Antonio de Jesús Batún-Garrido<sup>1</sup>  
Éufrates Hernández-Núñez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de primer año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico Internista y Reumatólogo. Jefe del servicio de Medicina Interna.  
Hospital Regional de Alta Especialidad Gustavo A Rovirosa Pérez, Villahermosa, Tabasco.

## Carotid-cavernous fistula

### ABSTRACT

The carotid-cavernous fistula (CCF) is an abnormal connection between the carotid artery and the cavernous sinus that can be spontaneous in 25% of the cases or acquired in 75% of the cases, mainly with a traumatic origin. This entity is characterized for the presence of proptosis, chemosis, episcleral vessels with corkscrew appearance, eyeball pulsations, orbital bruits, decreases visual acuity and increases intraocular pressure. This paper reports the case of a 48-year-old male patient, without cranial trauma history, who had clinical data compatible with a spontaneous carotid-cavernous fistula. Initially he was treated as glaucoma and then as an orbital cellulitis with high doses of glucocorticoids not responding to treatment, being hospitalized in the department of internal medicine for having metabolic disorder. The diagnosis was confirmed by computed tomography angiography, the fistula was situated by pan-angiography and it was embolized by secondary intention using coils and Onyx™.

**Key words:** carotid-cavernous fistula, exophthalmos, glaucoma.

Recibido: 21 de enero 2014

Aceptado: 29 de abril 2014

**Correspondencia:** Dr. José Antonio de Jesús Batún Garrido  
Hospital Regional de Alta Especialidad  
Gustavo A Rovirosa Pérez  
Calle 3 s/n  
86020 Villahermosa, Tabasco, México  
antonio\_bg1986@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**  
Batún-Garrido JAJ, Hernández-Núñez E. Fístula carótido-cavernosa. Med Int Méx 2014;30:607-612.

## ANTECEDENTES

La fístula carótido-cavernosa es una conexión anómala entre la arteria carótida o una de sus ramas con el seno cavernoso, según su origen pueden clasificarse en de alto flujo o bajo flujo, directas o indirectas, traumáticas o espontáneas. El cuadro clínico guarda estrecha relación con el drenaje venoso de la fístula, el anterior drena hacia la vena oftálmica y es el responsable de los síntomas oculares, el drenaje venoso posterior drena hacia los senos petrosos superior e inferior originando oftalmoplejía, por afectación de los nervios craneales oculomotores y dolor orbitario por afectación de la primera rama de V nervio del cráneo; los drenajes anterior y posterior originan el ruido orbitario y retroauricular, respectivamente. Por último, el drenaje venoso superior lo hace hacia el seno esfénoparietal y la vena silviana y puede originar hemorragia intracraneal.<sup>1-4</sup> Se comunica el caso de un paciente con hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 y colocación de derivación coronaria, que inició su padecimiento dos meses previos a su ingreso, con sospecha inicial de glaucoma sin respuesta al tratamiento, posteriormente se sospechó celulitis orbitaria y trombosis del seno cavernoso, que se descartó por la falta de respuesta al tratamiento con glucocorticoides y antibiótico; la angiogramografía evidenció exoftalmos y dilatación de la vena orbitaria superior derecha, característica de la fístula carótido-cavernosa, finalmente se embolizó la fístula.

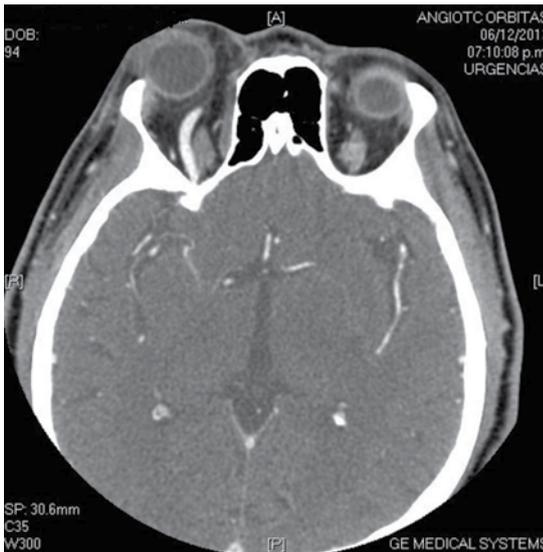
## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 48 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada a los 38 años de edad, en tratamiento con hipoglucemiantes orales, con antecedente de colocación de derivación coronaria hacía seis años, hipertensión arterial sistémica diagnosticada a los 35 años de edad en tratamiento con ARA-2, diurético tiazídico y beta-bloqueador. No tenía antecedente de traumatismo craneoencefálico. El cuadro

clínico, de dos meses de evolución, consistía en cefalea holocraneal de predominio derecho, leve, continua, matutina, que cedía parcialmente con la administración de analgésicos, así como acúfenos en el oído derecho, se agregó diplopía, dolor ocular y disminución de la agudeza visual, por lo que acudió con un oftalmólogo, quien inició tratamiento contra glaucoma. Dos semanas previas a su ingreso al servicio de Medicina Interna el paciente padeció proptosis del ojo derecho de manera súbita, quemosis e intensificación del dolor ocular, por lo que fue hospitalizado, se sospechó celulitis orbitaria y glaucoma, por lo que se inició tratamiento con antibióticos y glucocorticoides a dosis altas durante 72 horas, sin respuesta; el paciente tuvo descontrol metabólico e hipertensivo, por lo que ingresó al servicio de medicina interna para el control de los mismos. A la exploración física se encontró el ojo derecho con quemosis conjuntival, inyección cilio conjuntival, congestión episcleral con vasos en tirabuzón, exoftalmos no pulsátil (Figura 1), con movimientos oculares conservados, aunque con limitación de los mismos por el edema tisular, blefaritis, con reflejos oculomotores preservados, presión intraocular del ojo derecho de 40 mmHg, agudeza visual de 20/50, ojo izquierdo sin alteraciones. Los análisis de laboratorio a su ingreso reportaron: leucocitos de  $13.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ , neutrófilos  $10.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ , hemoglobina 14.9 g/dL, hematócrito 44.5%, plaquetas  $289.00 \times 10^3/\mu\text{L}$ , glucosa 301 mg/dL, creatinina 1.62 mg/dL, BUN 36.6 mg/dL, urea 78.32 mg/dL. La angiogramografía reportó proptosis del globo ocular derecho, angioesclerosis carotídea bilateral, tejido blando periorbitario con edema difuso, drenaje venoso de la región orbitaria con ectasia y aumento del volumen del seno cavernoso derecho (Figura 2). La panangiogramografía reportó comunicación anómala carótido-cavernosa de predominio derecho con la vena oftálmica superior derecha y otras venas corticales prominentes, lo que confirmó el diagnóstico y la ubicación de la fístula, misma que se embolizó en una segunda intervención



**Figura 1.** Ojo derecho con quemosis conjuntival, inyección cilioconjuntival, congestión episcleral con vasos en tirabuzón.



**Figura 2.** Arterialización de la vena oftálmica derecha, proptosis y tejido blando periorbitario con edema difuso.

mediante la inyección de Onyx<sup>®</sup> dentro de la estructura de coils que al solidificarse ocluyó la fístula inmediatamente, sin complicaciones.

## DISCUSIÓN

El seno cavernoso es una cavidad venosa trabeculada situada a ambos lados de la silla turca, que limita con el hueso esfenoides y el hueso temporal. Harrison y Rhoton la dividieron en cuatro paredes durales: lateral, media, anteroinferior y posteriosuperior, con respecto a la arteria carótida interna. Fue nombrado por Jacobus Wilnslow en 1734. Dwight Parkinson entre 1960 y 1970 describió de manera más precisa su anatomía, denominándolo compartimento lateral de la silla turca y definió las fístulas carótido-cavernosas. Contiene estructuras nerviosas y vasculares, que incluyen: en su interior a la arteria carótida interna y el VI nervio del cráneo, por fuera se encuentra el III, IV y la rama oftálmica del V nervio del cráneo.<sup>1,2</sup> Recibe el drenaje de los senos esfenoparietal, la vena oftálmica superior y la vena silviana superficial. La vena meníngea media desemboca en el seno cavernoso lateralmente, mientras que los senos petroso superior e inferior drenan el seno cavernoso posteriormente. Varias anastomosis venosas conectan los dos senos cavernosos, incluido un seno intercavernoso y un plexo basilar de las venas. Estas anastomosis son clínicamente relevantes en términos de la propagación de infecciones y neoplasias extracraneales y como rutas alternativas para el drenaje venoso en pacientes con obstrucción.<sup>2</sup>

Las fístulas carótido-cavernosas pueden clasificarse de acuerdo con tres criterios: el patogénico en traumáticas y espontáneas, el hemodinámico en de alto y bajo flujo y el angiográfico en directas o indirectas. La clasificación más utilizada es la de Barrow, basada en la anatomía radiológica vascular, según la que las fístulas de tipo A se distinguen por comunicación directa entre la arteria carótida interna y el seno cavernoso; en éstas no hay fístulas durales, en las de tipo B existe comunicación entre las ramas meníngeas de la arteria carótida interna y el seno cavernoso; en

las de tipo C hay comunicación entre las ramas meníngeas de la arteria carótida externa y el seno cavernoso, y en las de tipo D hay comunicación entre las ramas meníngeas de las arterias carótidas interna y externa y el seno cavernoso.<sup>2-6</sup>

La fístula de tipo A es la más frecuente y afecta especialmente a varones entre 12 y 46 años de edad, cerca de 75% de los casos son traumáticos.<sup>1,5</sup> El 0.2% de los pacientes con traumatismo craneoencefálico y 4% de los pacientes con fractura de la base del cráneo padecen fístulas carótido-cavernosas.<sup>6</sup> Se producen como resultado de una lesión asociada con una fractura de la base del cráneo, principalmente en la que la arteria carótida interna se rasgue directamente; sin embargo, existen pacientes que no sufren fractura. Helmke y su grupo refieren que puede deberse al aumento repentino de la presión intraluminal de la arteria carótida interna con compresión de la arteria distal concurrente, lo que obliga a la rotura de la pared del vaso y resulta en una fístula carótido-cavernosa. La mayor parte de las fístulas carótido-cavernosas traumáticas son directas y de alto flujo, lo que produce un síndrome clínico que se distingue por proptosis pulsátil y un soplo audible.<sup>1,4-6</sup>

Las fístulas indirectas, denominadas tipos B, C y D, se consideran malformaciones arteriovenosas durales y generalmente ocurren de manera espontánea, con mayor frecuencia en mujeres.<sup>1</sup>

Las fístulas carótido-cavernosas espontáneas representan 30%, afectan a pacientes femeninas de edad avanzada y se deben principalmente a la rotura de un aneurisma de la arteria carótida interna.<sup>1</sup> También pueden deberse a displasia fibromuscular, síndrome de Ehlers-Danlos y pseudoxantoma elástico. Los defectos de la pared arterial en estos pacientes los predisponen a la formación de fístulas carótido-cavernosas después de un estrés leve, como la tos o la maniobra de Valsalva. En individuos sin aneurismas

cavernosos o síndromes de predisposición, se ha teorizado que la trombosis venosa microscópica o el aumento de la presión del seno venoso puede facilitar la formación de fístulas, causando roturas microscópicas en los vasos de la duramadre del seno cavernoso. Los factores que contribuyen a las roturas en estos vasos son la hipertensión arterial, enfermedad vascular aterosclerótica, embarazo, traumatismo menor, esfuerzos, enfermedad vascular diabética y enfermedad vascular del colágeno.<sup>1,6</sup>

Las características clínicas de esta enfermedad están estrechamente relacionadas con la inversión del flujo, con su tamaño, ubicación, duración, vía de drenaje venoso y existencia de colaterales. Suele cursar con edema y cianosis de la piel del párpado, proptosis pulsátil, oftalmoplejía por engrosamiento muscular e infiltrado edematoso de la grasa orbitaria o lesión de los nervios del cráneo, alteraciones del reflejo fotomotor, quemosis, diplopía, disminución de la agudeza visual, engrosamiento y tortuosidad venosa episcleral y conjuntival, glaucoma con componente pulsátil, edema de disco óptico y retinopatía. Se debe evaluar el signo de Brannham (maniobra de compresión de la carótida), en el que se observa reversión de la proptosis y reducción del latido orbitario.<sup>1,4,6,7</sup>

La evolución natural de las fístulas carótido-cavernosas indirectas es variable, tienen alivio espontáneo en 10 a 60% de los casos, debido a la retrombosis del segmento afectado del seno cavernoso. Sin embargo, si ocurre pérdida progresiva de la visión y glaucoma intratable se requiere terapia intervencionista. La trombosis espontánea de las fístulas indirectas traumáticas es poco frecuente debido a las tasas de flujo más altas.<sup>1,6</sup>

Los dos estudios de imagen necesarios para realizar el diagnóstico son la resonancia magnética nuclear y la angiografía con contraste. La



tomografía axial computada es una alternativa. La resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computada cerebral y de ambas órbitas son de utilidad para evaluar las estructuras no vasculares afectadas, se hallan exoftalmos, engrosamiento muscular, ensanchamiento del seno venoso y arterialización de la vena oftálmica superior que se muestra dilatada.<sup>5,6</sup> La ecografía doppler color permite visualizar la vena oftálmica con flujo invertido, este método puede usarse para el seguimiento postratamiento. La angiografía contrastada se indica sólo cuando se decide intervenir en un mismo tiempo o cuando hay dudas diagnósticas, porque detecta anatómicamente el sitio de la fístula.<sup>3,5,6</sup>

El diagnóstico diferencial incluye: tumores benignos (de las glándulas lagrimales, hemangiomas, quistes dermoides y epidermoides, mucocelos frontoetmoidales), malignos (de las glándulas lagrimales, leucemias, linfomas, rabdomiosarcoma, glioma del nervio óptico o astrocitoma pilocítico juvenil), metastásicos (mama, pulmón, melanoma maligno, carcinoma gástrico y genitourinario), infecciones (celulitis orbitaria y pansinusitis), hemorragias retrobulbares secundarias a traumatismos, vasculitis orbitaria (granulomatosis con poliangeítis, panarteritis nodosa), oftalmopatía tiroidea y sarcoidosis.<sup>1,3,6</sup>

El objetivo del tratamiento es bloquear la fístula, con lo que disminuye la presión venosa y se obtiene alivio de los síntomas, el grado de recuperación de la agudeza visual es variable. Se ha recurrido a diversos tratamientos, como la ligadura de la arteria carótida interna en la región cervical, la aplicación de clips en la arteria carótida interna supraclinoidea en un sitio proximal a la salida de la arteria oftálmica, que resultó poco eficaz debido a un alto grado de recurrencia por la aparición posterior de conexiones colaterales; el acceso directo del seno cavernoso para la corrección quirúrgica de la

fístula, técnica con morbilidad y mortalidad muy altas y, posteriormente, accesos combinados por vía endovascular y cirugía convencional.<sup>1,3,4,6</sup>

El tratamiento por vía endovascular, iniciado en el decenio de 1970, constituye la primera opción de tratamiento de las fístulas carótido-cavernosas, debido a que en la actualidad se puede recurrir a diferentes accesos endovasculares como los arteriales, por la arteria carótida interna intracavernosa o por la arteria vertebral a través de la comunicante posterior; o los venosos, siempre retrógrados, por la vena oftálmica superior o por la femoral, para cateterizar el seno petroso inferior o el superior, utilizados especialmente cuando el abordaje arterial es difícil. La vía transvenosa transfemoral retrógrada hacia los senos petrosos combinada con la ruta arterial transfemoral anterógrada hacia la carótida cavernosa constituye en la actualidad el tratamiento de elección de las fístulas carótido-cavernosas; cuando estos accesos no están disponibles o resultan insuficientes para ocluir la fístula, es necesario un acceso vascular alternativo, como el abordaje directo a la vena oftálmica superior.<sup>3-5</sup>

## CONCLUSIONES

Las fístulas carótido-cavernosas son poco frecuentes, ocurren principalmente de manera secundaria a un traumatismo craneoencefálico, el paciente cursa con una fístula espontánea que puede deberse a la existencia de placas de ateroma porque en la angiografía se reporta angioesclerosis carótida bilateral, además del antecedente de derivación coronaria. A pesar de que las fístulas espontáneas suelen ser de bajo flujo e indirectas y pueden aliviarse sin necesidad de intervención incluso en 60% de los casos, en nuestro paciente decidió realizarse la panangiografía y la posterior embolización debido a que tenía alteraciones en la agudeza visual y glaucoma intratable.

Se espera la reversión completa de la quemosis, de la inyección de conjuntivas y la proptosis y disminución de la presión intraocular; sin embargo, la agudeza visual podría no recuperarse por completo debido a la retinopatía diabética.

La sospecha de una fístula carótido-cavernosa es complicada en especial en un paciente sin antecedente de traumatismo; sin embargo, este padecimiento debe descartarse ante la existencia de glaucoma y con cuadro compatible con celulitis que no responde al tratamiento antibiótico.

### REFERENCIAS

1. Campero A, Chorolque A, Martins C, Rhoton A. Paredes durales del seno cavernoso. *Rev Arg Anat Onl* 2012;3:66-71.
2. Ellis J, Goldstein H, Connolly S, Meyers P. Carotid-cavernous fistulas. *Neurosurg Focus* 2012;32:1-11.
3. Korkmazer B, Kocak B, Tureci E, Islak C, et al. Endovascular treatment of carotid cavernous sinus fistula: a systematic review. *World J Radiol* 2013;5:143-155.
4. Torres R. Tratamiento endovascular de fístulas carótido-cavernosas traumáticas: experiencia preliminar en Costa Rica. *Neuroeje* 2005;19:17-23.
5. Charlin R, Pacheco P, Villarroel F, Urbina F. Fístula carótido-cavernosa: importancia de su diagnóstico y tratamiento oportunos para prevenir la ceguera. *Rev Med Chile* 2004;132:1221-1226.
6. Shinohara Y, Kashima T, Akiyama H, Kishi S. Alteration of choroidal thickness in a case of carotid cavernous fistula: a case report and a review of the literature. *BMC Ophthalmology* 2013;13:75-85.
7. Vázquez V, Piquer J, Casals M, Mainar E y col. Fístulas carótida-cavernosas directas: tratamiento endovascular con balones desprendibles. *Neurocirugía* 1998;9:152-156.



## Rupus, serie de cuatro casos

### RESUMEN

Se informan los casos de cuatro pacientes con superposición de lupus y artritis reumatoide (rupus) caracterizados por artropatía deformante erosiva, existencia de anticuerpos contra ADN nativo, anticuerpos antinucleares, o ambos, títulos altos de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados y factor reumatoide positivo. Sólo uno de ellos tuvo inicialmente nefropatía, serositis y convulsiones y en dos pacientes coexistieron antes o después hipertiroidismo y timoma.

**Palabras clave:** rupus, anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados, artritis reumatoide, lupus.

Ulises Mercado

Hospital General Mexicali ISESALUD y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali.

## Rhupus, a series of four cases

### ABSTRACT

Four cases of rhupus (rheumatoid arthritis and lupus) are reported. Characteristically, all of them had deforming/erosive arthropathy, presence of anti-DNA and/or antinuclear antibodies, high titers of anti-cyclic citrullinated peptide, and positive rheumatoid factor. Only one case presented nephropathy, serositis, and seizures. Hyperthyroidism preceded rhupus (Case 2) and timoma was detected in case 4.

**Key words:** rhupus, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, deforming/erosive arthropathy.

Recibido: 26 de noviembre 2013

Aceptado: 29 de abril 2014

**Correspondencia:** Dr. Ulises Mercado  
Hospital General de Mexicali  
Calle del Hospital s/n  
21300 Mexicali, Baja California, México  
dr\_omr\_2012@yahoo.com

**Este artículo debe citarse como**

Mercado U. Rupus, serie de cuatro casos. Med Int Méx 2014;30:618-621.



## ANTECEDENTES

Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas u órgano-específicas pueden coexistir en el mismo paciente, ya sea secuencial o concurrentemente. La superposición de manifestaciones clínicas y serológicas de artritis reumatoide y lupus se ha designado rupus;<sup>1</sup> sin embargo, otro grupo de investigadores creen que rupus es una variante de artropatía de lupus.<sup>2,3</sup> La artritis no erosiva es uno de los 11 criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de lupus y el síntoma más común de manifestación, mientras que la artritis erosiva es una característica de sujetos con artritis reumatoide. El término artropatía de Jaccoud se refiere a la artropatía deformante reversible, no erosiva (aunque estudios recientes de imagen de resonancia magnética han revelado erosiones pequeñas) que afecta los tendones y los ligamentos que da origen a desviación cubital y dedos en cuello de cisne. La artropatía de Jaccoud estuvo muy relacionada con la fiebre reumática y ahora con lupus y otros trastornos.<sup>4</sup>

## CASOS CLÍNICOS

Se comunica el caso de cuatro mujeres con manifestaciones clínicas y serológicas de artritis reumatoide y lupus (rupus), que se distinguía por: 1) artropatía deformante, 2) erosiones articulares, 3) títulos altos de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC), un marcador altamente específico de artritis reumatoide, 4) factor reumatoide positivo y 5) anticuerpos antinucleares, anti-ADN nativo o ambos. La determinación de anti-PCC se efectuó en los casos 1 a 3 por ELISA2 (Innova Diagnostic,  $n \leq 20$  U/mL) y en el caso 4 por quimioluminiscencia (Architect, Abbott,  $n \leq 5$  U/mL). El factor reumatoide se determinó por aglutinación en látex ( $n \geq 1:80$ ). Las características demográficas, clínicas y serológicas, así como los trastornos asociados, se observan en el Cuadro 1.

Todas las pacientes tenían una larga historia de enfermedad reumática. El caso 2 inicialmente tuvo poliartritis simétrica, luego factor reumatoide, anti-ADN, anti-PCC y artropatía deformante erosiva de difícil control. En los otros casos el diagnóstico inicial fue lupus y padecieron artritis deformante (Figura 1). Todas tuvieron artropatía deformante de las manos con erosiones articulares, títulos elevados de anti-PCC ( $>70$  U, límites: 77-909), diluciones elevadas de factor reumatoide  $\geq 1:80$  y AAN o anti-ADN nativo. Los casos 1 y 4 habían recibido bolos de ciclofosfamida acompañados de prednisona (por pancitopenia y nefropatía-crisis convulsivas). El caso 2 había recibido propranolol, metimazol y luego tratamiento definitivo con yodo radioactivo. El caso 3 inició con manifestaciones clínicas y serológicas de lupus y evolucionó con artropatía deformante erosiva. No toleró el metotrexato semanal ni la sulfasalazina. El antecedente de tuberculosis y bronquiectasias en el caso 4 (una adolescente de 15 años) hizo difícil la indicación de metotrexato. Su nefropatía inicial no dejó daño permanente.

## DISCUSIÓN

La artritis reumatoide y el lupus son enfermedades autoinmunitarias mediadas por células B. Ambas se distinguen por activación de linfocitos B, hipergammaglobulinemia y producción de autoanticuerpos. Los anticuerpos contra ADN nativo son sumamente específicos de lupus, mientras que anti-PCC son marcadores de artritis reumatoide; con especificidad de 89 a 98% y sensibilidad de 41 a 88%.<sup>5</sup> Ambos forman parte de los criterios de clasificación para el diagnóstico de lupus y artritis reumatoide,<sup>6</sup> respectivamente. Los títulos altos de anticuerpos contra ADN e hipocomplementemia están involucrados en la patogénesis de nefritis, mientras que anti-PCC, aunque no artritogénicos, participan en la patogénesis de artritis experimental inducida por colágena, incrementando o amplificando

**Cuadro 1.** Características demográficas, clínicas y serológicas de pacientes con rupus

Caso	Sexo, edad		Radiografía de las manos	Anti-ADN >3.0 U/mL	Anti-PCC < 20 U/mL	FR Látex	AAN	Otras afecciones	Tratamiento
1	Mujer, 38	Pancitopenia, úlceras orales, artritis	Artropatía deformante erosiva	50	909	640	Positivo		Prednisona, ciclofosfamida, cloroquina
2	Mujer, 48	Poliartritis, alopecia	Artropatía deformante erosiva	50	144	320	Positivo	Enfermedad de Graves	Prednisona, metotrexato, cloroquina
3	Mujer, 36	Artritis, úlceras orales, fotosensibilidad, leucopenia	Artropatía deformante erosiva	3.8	77	160	Positivo		Prednisona, cloroquina
4*	Mujer, 15	Artritis, serositis, proteinuria, convulsiones	Artropatía deformante erosiva	Negativo	444	160	Positivo	Timoma, bronquiectasias, tuberculosis previa	Prednisona, ciclofosfamida, cloroquina, sulfasalazina, fenilhidantoína, quimioterapia

\* Enviado a publicación como informe de caso.



**Figura 1.** Artropatía deformante erosiva bilateral.

el daño tisular.<sup>7,8</sup> Por tanto, nuestras pacientes, como en otros casos de rupus en adultos y en niños,<sup>9</sup> mostraron autoanticuerpos específicos para lupus y artritis reumatoide.

La ocurrencia de anti-PCC en sujetos con lupus puede o no depender de citrulina. Los pacientes con lupus con artropatía deformante erosiva dependen de péptidos cíclicos citrulinados, mientras que los pacientes con lupus sin artropatía erosiva dependen de péptidos de arginina.<sup>10</sup> En este informe, las cuatro pacientes cursaron con artropatía erosiva asociada con títulos elevados de anti-PCC. No se hizo el seguimiento de las concentraciones séricas de proteína C reactiva, como en los casos publicados por Amezcua-Guerra y su grupo.<sup>11,12</sup>

### CONCLUSIONES

El síndrome rupus es real y no una ilusión.<sup>13</sup> Aunque no existen criterios clínicos para el diagnóstico de rupus, la existencia de artropatía deformante, erosiones articulares, autoanticuerpos con alta especificidad para lupus y artritis reumatoide y la combinación de manifestaciones clínicas de ambas enfermedades conduce



a los médicos a pensar en este síndrome de superposición.

## REFERENCIAS

1. Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with "rhupus". A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:144.
2. Martínez JB, Valero JS, Bautista AJ, et al. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP. Case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:47-53.
3. Fernandez A, Quintana G, Rendon F, et al. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhupus. *Clin Rheumatol* 2006;25:164-167.
4. Santiago MB. Jaccoud's arthropathy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:715-725.
5. Herold M, Boeser V, Russe E, et al. Anti-CCP: history and its usefulness. *Clin Deve Immunol* 2005;12:131-135.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-1588.
7. Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest* 2006;116:961-973.
8. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathomechanism in rheumatoid arthritis-time for a string theory. *J Clin Invest* 2006;116:869-871.
9. Ziaee V, Moradinejad MH, Bayat R. Rhupus syndrome in children: A case series and literature review. *Case Rep Rheumatol* 2013;2013:1-4.
10. Kakumanu P, Sobel ES, Narain S, et al. Citrulline dependence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus as a marker of deforming/erosive arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:2682-2690.
11. Amezcua-Guerra LM. Comment on: lupus arthritis-do we have a clinically useful classification? *Rheumatology* 2012;51:1521-1523.
12. Amezcua-Guerra LM, Marco-Velasco R, Bojalil R. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus is associated with high serum C reactive and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Inflamm Res* 2008;57:555-557.
13. Amezcua-Guerra LM. Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: is it real or just an illusion? *J Rheumatol* 2009;36:4-6.



# Conducta diagnóstico-terapéutica del dermatofibrosarcoma protuberans en el adulto

## RESUMEN

El dermatofibrosarcoma protuberans es una neoplasia dérmica de origen incierto, quizá mesenquimatoso. Su crecimiento es lento, con facilidad para recidivar a nivel locorregional, pero rara vez da metástasis a distancia (5%). Se comunica el caso de un paciente de 71 años, quien consultó por tener una formación tumoral inguinal derecha de meses de evolución que había aumentado de tamaño de manera progresiva. La tomografía computada mostró una lesión nodular en el tejido graso subcutáneo de la región inguinofemoral derecha, sin lesiones sospechosas de diseminación a distancia. Se decidió la exéresis de la lesión y se objetivó una tumoración supraaponeurótica que no afectaba los planos profundos. La anatomía patológica definitiva fue compatible con el diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans, con cambio esclerótico nodular y el estudio inmunohistoquímico mostró positividad para vimentina y CD34. El dermatofibrosarcoma protuberans es un tumor localmente maligno de crecimiento lento, se asemeja con varias afecciones que pueden aparecer en la misma localización, lo que puede dar pie a tratamientos inadecuados, retrasando el diagnóstico y el tratamiento, de ahí la necesidad de dar a conocer esta estirpe tumoral.

**Palabras clave:** dermatofibrosarcoma, tumor mesenquimal, sarcoma.

## Diagnostic-therapeutic approach of dermatofibrosarcoma protuberans in adults

### ABSTRACT

Dermatofibrosarcoma protuberans is a dermal neoplasm of uncertain origin, probably of mesenchymal origin. It grows slowly with ease at locoregional recur, but rarely gives distant metastases (5%). We report the case of a 71-year-old man who consulted for a right inguinal mass of months of evolution that had increased in size gradually. A CT scan showed a nodular lesion in subcutaneous fat tissue without lesions suspicious of distance dissemination. It was decided the tumor excision, aiming onlay mass that did not affect the deep planes. The final pathology was consistent with the diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans with nodular sclerotic changes and immunohistochemical study showed positivity for vimentin and CD34. Dermatofibrosarcoma protuberans is a locally malignant tumor of slow growth, and resembles with various pathologies that can develop in the same location, which can lead to making inappropriate treatments, delaying diagnosis and treatment, therefore, the need to raise awareness of this tumor type.

**Key words:** dermatofibrosarcoma, mesenchymal tumor, sarcoma.

Esther Pilar García-Santos<sup>1</sup>  
Susana Sánchez-García<sup>1</sup>  
Ana Alberca-Páramo<sup>1</sup>  
Jesús Martín-Fernández<sup>1</sup>  
Fernanda Relea-Calatayud<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital General Universitario de Ciudad Real, España.

Recibido: 27 de enero 2014

Aceptado: 17 de abril 2014

**Correspondencia:** Dra. Esther Pilar García Santos  
Hospital General Universitario de Ciudad Real  
Obispo Rafael Torija s/n  
13005 Ciudad Real, España  
esther\_garcia\_santos@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

García-Santos EP, Sánchez-García S, Alberca-Páramo A, Martín-Fernández J, Relea-Calatayud F. Conducta diagnóstico-terapéutica del dermatofibrosarcoma protuberans en el adulto. Med Int Méx 2014;30:613-617.

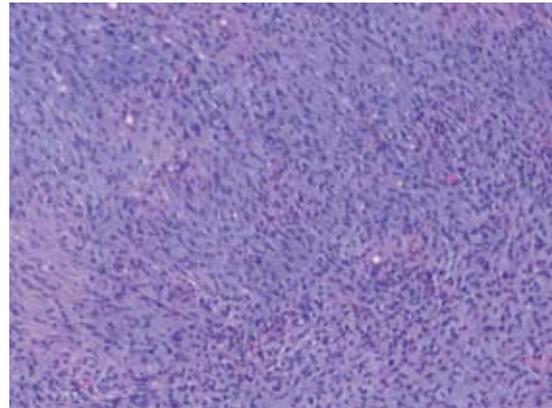
## ANTECEDENTES

El dermatofibrosarcoma protuberans es una neoplasia dérmica de origen incierto, de probable origen mesenquimatoso. Su crecimiento es lento con facilidad para recidivar a nivel locorregional, pero rara vez da metástasis a distancia (5%).<sup>1</sup> Comunicamos el caso de un varón que consultó por una lesión asintomática de meses de evolución.

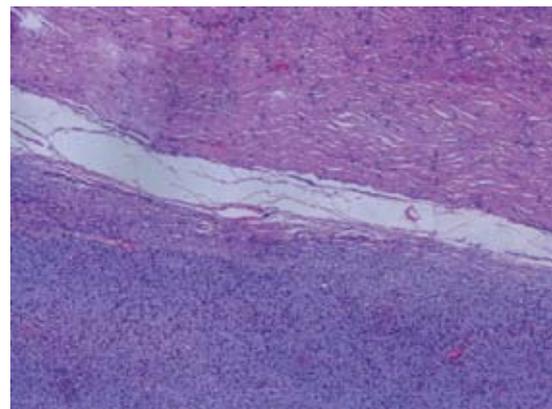
## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 71 años de edad con antecedentes de melanoma Clark 4 en el dorso intervenido hacía 11 años y actualmente en remisión completa, que consultó por una masa inguinal derecha de meses de evolución que había aumentado de tamaño de manera progresiva. En la exploración física se apreció una masa granulomatosa y ulcerada de 5 cm de diámetro, adherida a planos profundos en el trígono de Scarpa. La tomografía computada evidenció una lesión nodular en tejido graso subcutáneo de la región inguinofemoral derecha sin lesiones sospechosas de diseminación a distancia.

Se procedió a la exéresis de la lesión, objetivando una masa supraaponeurótica que no afectaba los planos profundos. El informe definitivo de anatomía patológica fue de una neoplasia fusocelular de patrón estoriforme con bordes mal definidos con infiltración de la dermis y en profundidad en el tejido celular subcutáneo (Figura 1). De manera adyacente había otro nódulo compuesto por células fusiformes con escasa atipia citológica inmersas en un estroma densamente colagenizado. El estudio inmunohistoquímico de la lesión fue similar en ambas áreas del tumor: positividad para vimentina y CD34 (Figuras 2 y 3) y negatividad para S-100, melan-A, HMB-45, actina músculo liso específica, desmina, caldesmon y factor VIII. También hubo positividad focal para CD68 y el índice proliferativo Ki-67 fue de 5% en ambas áreas.

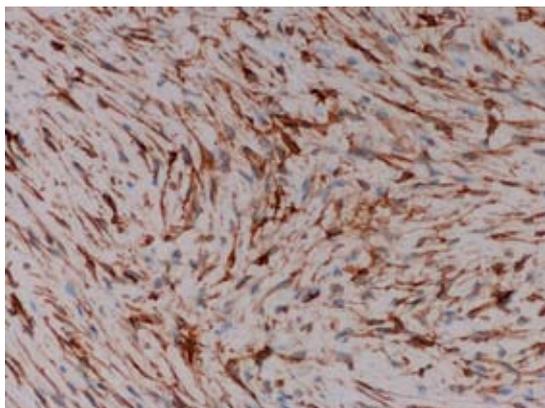


**Figura 1.** Área de alta celularidad correspondiente a dermatofibrosarcoma protuberans (hematoxilina-eosina x 20).



**Figura 2.** Zona de transición de un nódulo hipocelular colagenizado y un área de dermatofibrosarcoma protuberans con mayor celularidad. Se objetivan células puntiformes y un patrón estoriforme (hematoxilina-eosina x 10).

Todo ello fue compatible con el diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans con cambio esclerótico nodular T2aN0M0, grado I (estadio IB). El borde profundo se encontraba cercano al límite de resección tumoral y se decidió completar la ampliación de los márgenes perilesionales y dar tratamiento coadyuvante con radioterapia.



**Figura 3.** Tinción inmunohistoquímica positiva para CD34.

Actualmente, 15 meses después de la intervención quirúrgica, el paciente está asintomático y sin signos de recidiva de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

El dermatofibrosarcoma protuberans, también conocido como tumor de Darier-Ferrand, forma parte de una estirpe mesenquimatosa poco frecuente descrita por primera vez en 1924, representa menos de 0.1% de todos los tumores malignos. Su incidencia se estima en 0.8 a 5 casos por millón de personas al año.<sup>1</sup>

Los adultos entre la segunda y quinta décadas son los más comúnmente afectados, aunque existe algún caso en la bibliografía de aparición en la infancia.

Si bien afecta a todas las razas, parece que hay cierta predilección por la raza negra y por el sexo masculino en una proporción 5:4.<sup>2</sup>

La etiopatogenia del dermatofibrosarcoma protuberans es en la actualidad un tema controvertido. No se ha encontrado predisposición familiar que se relacione con su aparición. Sin

embargo, estudios citogenéticos sí han demostrado que más de 90% de los pacientes poseen una traslocación recíproca  $t(17;22)(q22;q13)$ , lo que desencadena la regulación del factor de crecimiento derivado de plaquetas que actúa como potente mitógeno y factor de crecimiento para las células del tejido conectivo.<sup>3</sup>

Los investigadores han postulado que esta entidad deriva de una célula mesenquimal indiferenciada. El factor que desencadena la aparición del tumor aún no se conoce. Se han descrito en la bibliografía factores traumáticos, como picadura de insecto, quemadura previa, cicatriz quirúrgica o una vacuna.<sup>4</sup>

En términos histológicos se distingue por la proliferación de células fusiformes dispuestas en un patrón arremolinado típico en “rueda de carro” alrededor del tejido colágeno. Se ha relacionado con el grupo de los tumores fibrohistiocitarios.

Su origen histiocitario está fundamentado en que su arquitectura estoriforme se asemeja al histiocitoma fibroso benigno y maligno. Las células tumorales que crecen en cultivos muestran rasgos típicos de histiocitos como proyecciones ameboideas o pseudópodos cortos y la inmunohistoquímica del dermatofibrosarcoma protuberans es positiva a enzimas típicas del histiocito, como la alfa-1 antitripsina, ferritina y lisosimas.

Los datos que apoyan el origen fibroblástico son: el predominio de células fusiformes que contienen retículo endoplásmico rugoso con síntesis activa de colágeno; por inmunohistoquímica se observa una reacción positiva a vimentina y negativa a la proteína S-100, enolasa específica, antígeno Leu 7 (que apoyaría el origen neural), lisosima, alfa-1 antitripsina.

El origen neural del dermatofibroma protuberans se apoya en la expresión inmunohistoquímica del antígeno CD34, que está presente en los

tumores de origen neural, pero no en los fibrohistiocíticos.<sup>1,5</sup>

El dermatofibroma se localiza en el tronco en 50 a 60%, le siguen en frecuencia la parte proximal de las extremidades superiores (20 a 30%), la cabeza y el cuello (10 a 15%) y el cuero cabelludo (5%); la manifestación en regiones acras es muy infrecuente.<sup>6</sup>

Se manifiesta como un tumor solitario, bien delimitado, de superficie lisa y generalmente multilobulado. Su aspecto es nacarado y su consistencia firme.

El tamaño del tumor es variable, se han descrito en la bibliografía lesiones de incluso 20 cm de diámetro. El tumor suele fijarse a planos superficiales; sin embargo, en tumores extensos llega a invadir la fascia, el músculo y el hueso.<sup>7</sup>

Inicialmente, el dermatofibrosarcoma protuberans aparece como una placa indurada, asintomática durante su fase de crecimiento lento que dura meses o incluso años. Al entrar a la fase de crecimiento rápido aparecen nódulos que le proporcionan un aspecto protuberante y en 10 a 25% puede producir síntomas, como dolor o hiperestesias, así como úlcera y sangrado.<sup>8</sup>

El diagnóstico diferencial debe hacerse con entidades que poseen un aspecto, localización o comportamiento clínico similar, como: esclerodermia, cicatriz queloide, dermatofibroma, dermatomiofibroma, hidradenoma nodular, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, leiomioma subcutáneo, schwannoma benigno, fibromatosis, fibrosarcoma fibroblástico, tumores metastásicos, carcinoma basocelular esclerodermiforme, lipoma, quiste sebáceo, sarcoidosis, linfoma, neurofibroma y otros sarcomas.

También debe hacerse diagnóstico diferencial desde el punto de vista histológico con entida-

des similares, como el fibroma, fibrosarcoma, dermatofibroma, histiocitoma fibroso maligno, fibroxantoma atípico y xantoma tuberoso.<sup>1</sup>

La intervención quirúrgica es el tratamiento de elección. Se recomienda la cirugía micrográfica de Mohs con la finalidad de preservar la mayor cantidad de tejido sano y, al mismo tiempo, obtener un alto porcentaje de curación. Se requiere la extirpación en bloque alcanzando la fascia profunda, con lo que se consigue un margen alrededor de la lesión de 2.5 a 5 cm. De rutina no se recomienda la linfadenectomía profiláctica debido a que el tumor rara vez produce metástasis (5% de los casos).<sup>9</sup>

La radioterapia se recomienda como tratamiento coadyuvante, especialmente en los casos en los que no se ha realizado la resección completa o se sospechan restos microscópicos en el lecho quirúrgico.

La quimioterapia no desempeña ningún papel significativo en el tratamiento del dermatofibrosarcoma y, por tanto, debe valorarse de manera individualizada en cada paciente; por lo general, se reserva para dermatofibrosarcomas protuberans metastásicos.<sup>10</sup>

El desarrollo del mesilato de imatinib, potente inhibidor selectivo del receptor B del factor de crecimiento derivado de plaquetas, ha supuesto un gran avance en pacientes con lesiones irresecables y metástasis no susceptibles de ser operadas.

La evolución es crónica. Las células del tumor se extienden profundamente hacia la fascia y el músculo, y lateralmente se observan proyecciones semejantes al colágeno, por lo que es difícil diferenciar el límite del tumor desde el punto de vista clínico e histológico. Por ello, cabe la posibilidad de hacer resecciones inadecuadas, lo que da lugar a recidivas de la lesión. En la bibliografía se ha descrito una



tasa de recurrencia de 60% después de una escisión quirúrgica normal y de 23% después de una escisión amplia con márgenes de más de 4 cm. La tasa de recurrencia después de la cirugía micrográfica de Mohs es de 2.4%. La localización con mayor tasa es en la cabeza y el cuello, que varía de 50 a 75%.<sup>11</sup>

Por lo general, las recurrencias se observan después de tres años de la extirpación incluso en 50% de los pacientes. El 1% de los pacientes sufre metástasis linfáticas y aproximadamente 4% tiene metástasis a distancia por vía hematogena, el pulmón, el cerebro y el hueso son los órganos afectados en orden de frecuencia.<sup>12</sup>

El componente fibroblástico se ha relacionado con agresividad local, mientras que los de predominio histiocitario son más propensos a diseminarse a distancia.

Por ello, el seguimiento incluye la exploración física anual de por vida. Las pruebas de imagen se reservan para pacientes con hallazgos patológicos en esa exploración.

## CONCLUSIÓN

El dermatofibrosarcoma protuberans es un tumor localmente maligno de crecimiento lento, se asemeja con varias afecciones que pueden aparecer en la misma localización, lo que puede dar pie a tratamientos inadecuados, retrasando el diagnóstico y el tratamiento; de ahí la necesidad de dar a conocer esta estirpe tumoral.

## REFERENCIAS

1. Cabanillas M, Labandeira J, Toribio J. Casos para el diagnóstico. Tumor en espalda. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:623-625.
2. Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, Katz SC, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer* 2000;88:2711-2720.
3. McArthur GA. Dermatofibrosarcoma protuberans: a surgical disease with a molecular savior. *Curr Opin Oncol* 2006;18:341-346.
4. Bednar B. Storiform neurofibromas of the skin, pigmented and nonpigmented. *Cancer* 1957;10:368-376.
5. Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 2006;30:436-443.
6. Kerob D, Pedeutour F, Leboeuf C, Verola O, et al. Value of cytogenetic analysis in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2008;26:1757-1759.
7. Aiba S, Tabata N, Ishii H, Ootani H, Tagami H. Dermatofibrosarcoma protuberans is a unique fibrohistiocytic tumour expressing CD34. *Br J Dermatol* 1992;127:79-84.
8. Lee SJ, Mahoney MC, Shaughnessy E. Dermatofibrosarcoma protuberans of the breast: imaging features and review of the literature. *Am J Roentgenol* 2009;193:W64.
9. Gloster HM Jr, Harris KR, Roenigk RK. A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:82-87.
10. Foroosan M, Sei JF, Amini M, Beauchet A, Saiag P. Efficacy of Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: systematic review. *Arch Dermatol* 2012;9:1055-1063.
11. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, Ruka W, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:1772-1779.
12. Hattori H. Nodular sclerotic change in dermatofibrosarcoma protuberans: a potential diagnostic problem. *Br J Dermatol* 2003;148:357-360.



# Puntaje microscópico del sedimento urinario como marcador diagnóstico de lesión renal aguda en sepsis

## RESUMEN

La microscopia del sedimento urinario es uno de los marcadores más utilizados en el diagnóstico de lesión renal aguda; sin embargo, no se ha validado en lesión renal aguda secundaria a sepsis. Se comunica el caso de dos pacientes con lesión renal aguda secundaria a sepsis en quienes se tomaron muestras de orina y se examinó el sedimento urinario. Evaluamos el puntaje de microscopia del sedimento urinario con base en la existencia de cilindros granulados y de células epiteliales renales. Se realizaron determinaciones plasmáticas de nitrógeno ureico, creatinina y lipocalina de la gelatinasa del neutrófilo (NGAL). El puntaje de microscopia del sedimento urinario alto tuvo buena correlación con otros marcadores de disfunción renal, por lo que consideramos que la evaluación del puntaje de microscopia del sedimento urinario en pacientes con lesión renal aguda secundaria a sepsis es una herramienta valiosa.

**Palabras clave:** sedimento urinario, marcador diagnóstico, lesión renal aguda, sepsis.

## Urinary sediment microscopic score as diagnostic marker of acute kidney lesion in sepsis

### ABSTRACT

Urine microscopy is one of the most commonly used markers for diagnosis of acute kidney injury, but its performance hasn't been adequately studied in acute kidney injury secondary to sepsis. This paper reports the case of two patients with acute kidney injury secondary to sepsis in which fresh urine samples were obtained and urinary sediment was examined. We evaluated the urinary microscopic score on the basis of cast and renal tubular epithelial cells. Measurements of blood urea nitrogen, creatinine and NGAL were performed. A high urinary microscopic sediment score had a good correlation with other markers of renal dysfunction; thus, we consider that evaluation of urine microscopic sediment score in acute kidney injury secondary to sepsis is a valuable tool.

**Key words:** urinary sediment, diagnostic marker, acute kidney injury, sepsis.

Raúl Carrillo-Esper<sup>1</sup>  
Ángel Augusto Pérez-Calatayud<sup>2</sup>  
Carlos Alberto Peña-Pérez<sup>2</sup>  
Manuel Alejandro Díaz-Carrillo<sup>2</sup>  
Jorge Arturo Nava-López<sup>2</sup>  
Isis Espinoza de los Monteros-Estrada<sup>2</sup>  
Adriana Denise Zepeda-Mendoza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Fundador del Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

<sup>2</sup>Residente de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

Recibido: 16 de enero 2014

Aceptado: 22 de abril 2014

**Correspondencia:** Dr. Ángel Augusto Pérez Calatayud  
choheikoimexico@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Pérez-Calatayud AA, Peña-Pérez CA, Díaz-Carrillo MA y col. Puntaje microscópico del sedimento urinario como marcador diagnóstico de lesión renal aguda en sepsis. Med Int Méx 2014;30:602-606.



## ANTECEDENTES

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en sepsis asociada con morbilidad y mortalidad elevadas. El diagnóstico se basa en la cuantificación del volumen urinario y la elevación de azoados, en especial la creatinina y el nitrógeno ureico.<sup>1-3</sup>

La sepsis es el factor contribuyente más importante de lesión renal aguda; en estos pacientes el pronóstico es peor que en los pacientes con lesión renal aguda de origen no séptico.<sup>4-6</sup> Los estudios experimentales sugieren que existen diferencias fisiopatológicas importantes entre la lesión renal aguda inducida por sepsis y la tóxica-isquémica.<sup>7-9</sup>

La evaluación del sedimento urinario se ha utilizado de manera tradicional para el diagnóstico y la diferenciación de la lesión renal aguda de origen prerrenal, renal y posrenal, pero ha caído en desuso por el desarrollo de nuevos abordajes diagnósticos, entre los que destaca el de AKIN (*Acute Kidney Injury Network*), RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Lesion, End stage renal Disease*) y recientemente el KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), además de la implementación de nuevos biomarcadores, como la interleucina 18, la lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo, la molécula de daño renal 1 (KIM1) y la cisteína C (Cys-C).<sup>8,9</sup>

El objetivo de este trabajo es resaltar los nuevos conceptos de la evaluación microscópica del sedimento urinario como marcador diagnóstico en la lesión renal aguda en sepsis.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente masculino de 77 años de edad con antecedente de trasplante hepático ortotópico por

cirrosis hepática secundaria a hepatitis C y esplenectomía. Recibía tratamiento inmunosupresor con tacrolimus 1 mg cada 24 horas y prednisona 2.5 mg cada 24 horas desde 2006. El paciente tuvo síndrome de sepsis grave posesplenectomía secundario a neumonía por *Streptococcus pneumoniae*, con choque séptico y disfunción orgánica. El tratamiento se inició con paquetes de reanimación y dirigido por metas con base en la Campaña Sobrevivir a la Sepsis, pero se produjo una lesión renal aguda AKIN 3. Requirió tratamiento de soporte renal durante tres semanas. En el sedimento urinario durante la fase de lesión renal aguda se observaron células epiteliales renales y cilindros granulados, lo que se relacionó con elevación de la lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo y disminución del volumen urinario. Durante la fase de recuperación se observó disminución del número de células epiteliales renales y cilindros granulados. Se realizó seguimiento de la función renal con lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo, creatinina sérica, índice resistivo renal y puntaje de microscopia del sedimento urinario (PMSU). Cuadro 1

### Caso 2

Paciente masculino de 80 años de edad con antecedente de cáncer epidermoide de la faringe. Recibió tratamiento médico con cisplatino, el último ciclo fue a dosis de 70 mg/kg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una semana previa a su ingreso, como coadyuvante de radioterapia con 70 Gy en 35 fracciones. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con diagnóstico de choque séptico de origen pulmonar y durante su estancia padeció lesión renal aguda AKIN 3. Se inició tratamiento de acuerdo con las recomendaciones de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis. En el sedimento urinario, durante la fase de lesión renal aguda, se observaron células epiteliales renales y cilindros granulados, lo que se relacionó con la elevación de la lipocalina asociada con la

**Cuadro 1.** Seguimiento de biomarcadores de lesión renal aguda

Determinación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Caso 1 Uresis (mL/kg/h)	0.07	0.04	0.08	TSR	TSR	TSR	TSR	TSR	TSR	TSR	TSR	TSR	TSR	0.3	0.2
Creatinina (mg/dL)	2.02	2.52	2.54	2.4	3.64	3.08	2.66	3.6	1.7	1.5	1.5	1.5	1.33	1.26	1.46
NGAL (ng/mL)	3046	4050	+6000	+6000	+6000	+6000	4000	4174	2019	3186	1780	1788	1720	1840	1850
PMSU	5	5	5	0	0	0	1	0	2	1	2	1	0	1	0
Caso 2 Uresis (mL/kg/h)	0.8	0.9	0.3	0.35	0.52	0.52	0.5	2.8	1.8	1.5	1.2	1.6	1.67	0.9	1.6
Creatinina (mg/dL)	1.45	1.49	2.29	1.32	2.07	1.18	1.08	1.2	1.17	0.91	0.68	0.92	0.76	0.78	0.58
NGAL (ng/mL)	1019	3241	765	--	414	320	72	83	130	--	213	98	100	99	80
PMSU	4	4	3	2	2	1	1	1	2	0	1	1	0	0	1

NGAL: lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo; PMSU: puntaje de microscopia del sedimento urinario; TSR: tratamiento de sustitución renal.

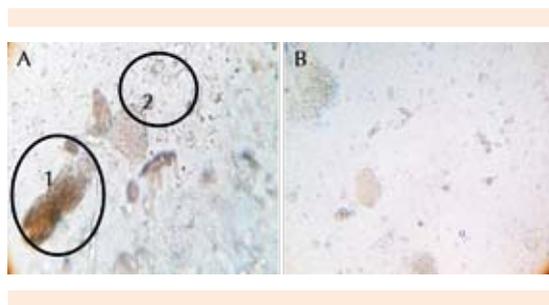
gelatinasa del neutrófilo y la disminución del volumen urinario. Durante la fase de recuperación de la función renal se observó disminución del número de células epiteliales renales y cilindros granulosos. Se realizó seguimiento de la función renal con lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo, creatinina sérica, índice resistivo renal y puntaje de microscopia del sedimento urinario (Figura 1 y Cuadro 1).

**DISCUSIÓN**

La lesión renal aguda en sepsis es una complicación frecuente, con prevalencia de 45 a 75% de acuerdo con cohortes internacionales,<sup>2</sup> con mor-

talidad de 10.10 a 10.85 por cada 100 personas al año.<sup>3</sup> El diagnóstico de lesión renal aguda se basa en cambios absolutos o relativos de valores convencionales de laboratorio (por ejemplo, creatinina sérica, nitrógeno ureico), el volumen urinario o ambos. Estos parámetros a puntos de corte seleccionados se han integrado en una clasificación de lesión renal aguda realizada por consenso de la *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)<sup>10,11</sup> o por la elevación de biomarcadores de lesión renal en los que destacan los azoados (BUN, creatinina y urea) o la molécula de daño renal 1, cisteína C y la lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo que hasta el momento ha sido la más validada en pacientes con lesión renal aguda; sin embargo, ésta no es capaz de discriminar el origen de la lesión renal aguda, ya sea por agotamiento de volumen, por apoptosis o necrosis tubular aguda que padecen los pacientes con sepsis.

La evaluación del sedimento urinario se ha manejado como un complemento para el diagnóstico y la gravedad de la lesión renal aguda, que nuevamente se está retomando. Dos revisiones sistemáticas demostraron que la microscopia del sedimento urinario se utiliza con poca frecuencia en el enfermo séptico con lesión renal aguda.<sup>12-14</sup> Datos recientes han cambiado la manera de pensar hacia esta tendencia mostrando que la



**Figura 1.** Sedimento urinario en lesión renal aguda en sepsis en donde se observa: **A.** Fase aguda: cilindros granulosos (1) y células epiteliales (2). **B.** Fase de recuperación: disminución de cilindros granulosos y células epiteliales.



microscopia urinaria tiene valor pronóstico y diagnóstico en pacientes con lesión renal aguda secundaria a sepsis, lo que evaluó Chawla, quien demostró que la evaluación del puntaje de microscopia del sedimento urinario en pacientes con lesión renal aguda podría ser un método simple y con buena correlación para la valoración de los pacientes con esta entidad. La correlación interobservador fue de 99.8%, con cociente de variación de 1.24, área bajo la curva de 0.79 como factor de predicción de no recuperación renal.<sup>15,16</sup>

La lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo se ha identificado como uno de los biomarcadores más prometedores de daño temprano asociado con lesión renal aguda y se ha investigado en múltiples escenarios de lesión renal aguda, entre los que destacan la intervención quirúrgica cardiaca, sepsis, traumatismo y pacientes que han recibido medios de contraste, entre otros.<sup>17</sup>

Existen pocos estudios que relacionen las concentraciones de lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo con el sedimento urinario como evidencia de lesión tubular en el paciente crítico con lesión renal aguda. Uno de ellos es el realizado por Bagshaw.<sup>18</sup> En su trabajo, que incluyó a 83 pacientes, demostró que el puntaje de microscopia del sedimento urinario (Cuadro 2) fue mayor en pacientes con lesión renal aguda asociada con sepsis. Este puntaje valora la existencia de cilindros granulosos y células epiteliales renales y se le asigna un puntaje que va de 0 a 6. Un puntaje mayor de 3

tiene sensibilidad de 0.67 (IC 95%: 0.39-0.86) y especificidad de 0.95 (IC 95%: 0.84-0.99) con valor predictivo positivo de 0.80 (IC 95%: 0.49-0.94) y valor predictivo negativo de 0.91 (IC 95%: 0.78-0.96) para detectar la mala evolución de la lesión renal aguda. Este estudio no encontró asociación entre la fracción excretada de sodio (FeNa) o la fracción excretada de urea (FeU); sin embargo, una elevación de la lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo se asoció con puntaje mayor.

En los dos casos comunicados en este artículo observamos la relación entre la disminución del volumen urinario, la elevación de la lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo como biomarcador de daño renal y un puntaje de microscopia del sedimento urinario elevado durante la fase aguda de la lesión renal aguda asociada con sepsis, así como disminución de este puntaje a medida que la función renal se recuperó en términos clínicos, manifestado por incremento del volumen urinario y por disminución de los biomarcadores de daño renal, entre los que destaca la lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo, el nitrógeno ureico y la creatinina. El puntaje de microscopia del sedimento urinario alto nos llevó a implementar el inicio temprano del tratamiento de reemplazo renal.

Los estudios publicados acerca de este tema generalmente tienen un número reducido de enfermos, limitados por una serie de fallas. El estudio de Perazella y colaboradores<sup>19</sup> utilizó el

**Cuadro 2.** Puntaje de microscopia del sedimento urinario (PMSU)

PMSU Células epiteliales renales	Puntaje de cilindros granulosos			
	0 (0 por campo)	1 (1 por campo)	2 (2 a 4 por campo)	3 (5 o más)
0 (0 por campo)	0	1	2	3
1 (1 por campo)	1	2	3	4
2 (2 a 4 por campo)	2	3	4	5
3 (5 o más)	3	4	5	6

puntaje de microscopia del sedimento urinario para diferenciar de manera confiable el origen de la lesión renal aguda en pacientes hospitalizados; este estudio demostró que los pacientes con un puntaje de microscopia del sedimento urinario alto el origen de la lesión renal aguda fue secundario a apoptosis o necrosis tubular renal, la razón de momios para el diagnóstico de necrosis tubular renal aumenta con puntajes de microscopia del sedimento urinario altos, con valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 44%. En los enfermos con lesión renal aguda con diagnóstico inicial de necrosis tubular renal la ausencia de cilindros granulosos o células epiteliales renales durante el examen de sedimento tuvo sensibilidad de 73% y especificidad de 75% para el diagnóstico final de la entidad, con valor predictivo negativo de 91% para esta diferenciación.

## CONCLUSIONES

Con base en lo descrito en la bibliografía y los hallazgos de este informe, recomendamos que los pacientes con sepsis que padecen lesión renal aguda sean evaluados con base en el puntaje de microscopia del sedimento urinario, que es una prueba que se realiza a la cabecera del enfermo, con buena correlación con otros biomarcadores y excelente relación costo-beneficio. Se requieren más estudios con mayor número de enfermos para validar los resultados y recomendaciones.

## REFERENCIAS

- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-936.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-818.
- Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009;302:1179-1185.
- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:431-439.
- Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:904-909.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47.
- Ishikawa K, May CN, Gobe G, Langenberg C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: a different view of tubular injury. *Contrib Nephrol* 2010;165:18-27.
- Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008;36:S198-S203.
- May C, Wan L, Williams J, Wellard MR, Pell G, Langenberg C. A technique for the simultaneous measurement of renal ATP, blood flow and pH in a large animal model of septic shock. *Crit Care Resusc* 2007;9:30-33.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-R212.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG. Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006;48:695-705.
- Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 2007;35:1592-1598.
- Perazella MA, Coca SG, Kanbay M, Brewster UC, Parikh CR. Diagnostic value of urine microscopy for differential diagnosis of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1615-1619.
- Chawla LS, Domm A, Berger A, Shih S, Patel SS. Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: a pilot study. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c145-c150.
- Marcussen N, Schumann J, Campbell P, Kjellstrand C. Cytodiagnostic urinalysis is very useful in the differential diagnosis of acute renal failure and can predict the severity. *Ren Fail* 1995;17:721-729.
- Perazella MA, Coca SG, Hall IE, Iyanam U, et al. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:402-408.
- Bagshaw SM, Haase M, Fielitz H, Bennett M, et al. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:582-588.
- Perazella MA, Coca SG, Kanbay M, Brewster UC, Parikh CR. Diagnostic utility of urine microscopy in the differential diagnosis of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1615-1619.



## Síndrome urémico hemolítico atípico

### RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico es la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmunitaria (Coombs directo negativo), trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Las lesiones histológicas del síndrome urémico hemolítico se distinguen por microangiopatía trombótica (MAT) sistémica, que afecta preferentemente a los vasos renales, con engrosamiento de la pared, trombosis y obstrucción de la luz vascular. El síndrome urémico hemolítico atípico es un subtipo en el que los fenómenos de microangiopatía trombótica son consecuencia de la pérdida de regulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares de causa genética en la mayoría de los casos con un desencadenante de predominio infeccioso. Aproximadamente 10% de los casos de síndrome urémico hemolítico se clasifican como atípicos, mismos que tienen pronóstico adverso, con mortalidad de 25% y progresión a enfermedad renal terminal en 50%. Comunicamos el caso de una adolescente de 15 años de edad con anemia hemolítica no inmunitaria, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda.

**Palabras clave:** síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica no inmunitaria, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda.

Christian Buelna-Cano<sup>1</sup>  
Sergio Gálvez-Acosta<sup>2</sup>  
Alberto Ornelas-Velázquez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de segundo año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Hematólogo.

<sup>3</sup> Médico Internista. Profesor adjunto al curso de especialización en Medicina Interna. Hospital General de Tijuana, ISESALUD.

## Atypical hemolytic uremic syndrome

### ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome is a clinical entity defined by the triad of non-immune microangiopathic hemolytic anemia (negative direct Coombs), thrombocytopenia and acute renal failure. Histological lesions of hemolytic uremic syndrome are characterized by systemic thrombotic microangiopathy, affecting preferentially renal vessels, with wall thickening, thrombosis and vascular light obstruction. Atypical hemolytic uremic syndrome is a subtype in which phenomena of thrombotic microangiopathy are consequence of lost of regulation of alternative way of complement on cell surfaces of genetic cause in most cases with a predominantly infectious triggering. Near 10% of cases of hemolytic uremic syndrome are classified as atypical and have a poor prognosis, with mortality of 25% and progression to terminal renal failure in 50%. This paper reports the case of a 15-year-old female patient with non-immune hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure.

**Key words:** hemolytic uremic syndrome, non-immune hemolytic anemia, thrombocytopenia, acute renal failure.

Recibido: 11 de febrero 2014

Aceptado: 20 de mayo 2014

**Correspondencia:** Dr. Christian Buelna Cano  
Hospital General de Tijuana  
Avenida Centenario 10851  
CP 22320 Tijuana, Baja California, México  
drbuelna@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Buelna-Cano C, Gálvez-Acosta S, Ornelas-Velázquez A. Síndrome urémico hemolítico atípico. Med Int Méx 2014;30:622-628.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 15 años de edad, con antecedente de un embarazo normo-evolutivo concluido por parto hacía cuatro meses sin antecedente de consumo de anticonceptivos. Acudió por un padecimiento de 21 días de evolución con dolor abdominal epigástrico con irradiación en hemicinturón derecho, ardoroso, de intensidad moderada, que disminuía con analgésicos. Tres días previos al ingreso incrementó el dolor, se agregó náusea y vómito en 10 ocasiones de contenido alimentario e ictericia. El día de su ingreso tuvo disnea de medianos esfuerzos, palpitations, dolor abdominal intenso, aumento de la ictericia, náusea y vómito. El examen físico arrojó los siguientes resultados: presión arterial 100/60 mmHg, frecuencia cardiaca 140 lpm, frecuencia respiratoria 28 rpm, temperatura 36°C, ictericia, petequias en la cara anterior del tórax y el abdomen, mucosa oral deshidratada, dolor abdominal a la palpación superficial en el hipocondrio derecho con resistencia muscular. Leucocitos de 10,100 células/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 7,500 células/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 7.4 g/dL, trombocitopenia 43,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, tiempo de protrombina (TP) 11/11 segundos, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) 29/30 segundos, creatinina 1.7 mg/dL, BUN 61 mg/dL, ALT 121 U/L, AST 132 U/L, albúmina 2.9 g/dL, hiperbilirrubinemia de 9.3 mg/dL (directa de 4.7 mg/dL e indirecta de 4.6 mg/dL), fosfatasa alcalina 240 U/L, DHL 2,500 U/L, GGT 246 U/L. Progresó con disnea de pequeños esfuerzos y dependencia de oxígeno suplementario, anasarca, creatinina 1.0 mg/dL, BUN 67 mg/dL, incremento de bilirrubina total a 24.9 mg/dL (directa de 18.6 mg/dL e indirecta 6.3 mg/dL), fosfatasa alcalina 360 U/L, DHL 2,324 U/L, GGT 395 U/L. Coombs directo negativo y linfopenia 900 células/mm<sup>3</sup>. El examen general de orina mostró hemoglobiuria, bilirrubinuria, células endoteliales renales incontables, leucocitos 4-8 x campo, eritrocitos 0-2 x campo, bacterias escasas y relación proteína-creatinina en orina de 2.3. El ultrasonido

hepático con morfología normal sin dilatación de las vías biliares. El frotis de sangre periférica mostró esquistocitos hasta 12 por campo (Figura 1), el aspirado de médula ósea y la biopsia de hueso, hipercelular, hiperplasia trilíneal, hasta 20 megacariocitos por campo, cambios reactivos y

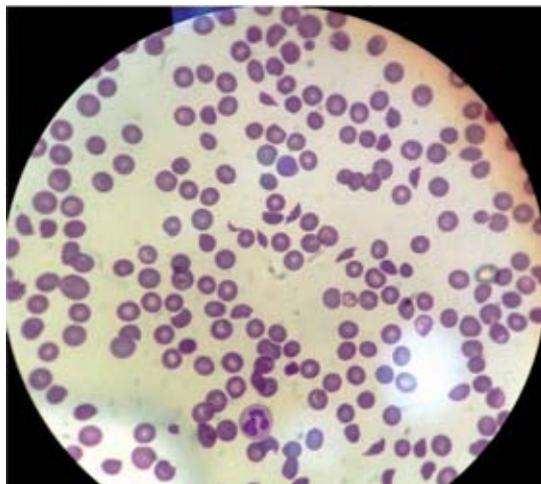


Figura 1. Frotis de sangre periférica con esquistocitos.

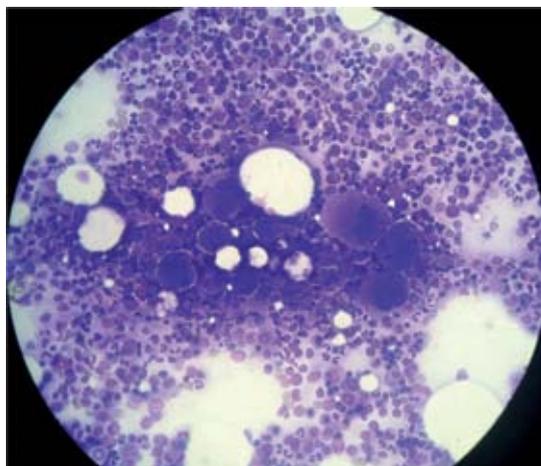


Figura 2. Biopsia de hueso, hipercelular, hiperplasia trilíneal, hasta 20 megacariocitos por campo, cambios reactivos y negativos a malignidad.

negativos a malignidad (Figura 2). Los anticuerpos IgM para hepatitis A fueron negativos, anticuerpos antinucleares negativos, ELISA para infección por virus de inmunodeficiencia humana negativo, anticuerpos anti-citoplasmáticos negativos. Se trató con medidas de sostén y transfusión de dos concentrados eritrocitarios. El día 8 de estancia intrahospitalaria la paciente estaba asintomática, con hemoglobina de 8.1 g/dL, creatinina 0.6 mg/dL, BUN 10 mg/dL, AST 50 U/L, bilirrubina total 2.2 mg/dL y DHL 702 U/L, por lo que se decidió su egreso hospitalario.

## DISCUSIÓN

El síndrome urémico hemolítico es una entidad clínica que se define por la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmunitaria, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. El término microangiopatía trombótica define una lesión histológica de las arteriolas y los capilares que se distingue por engrosamiento e inflamación de la pared vascular, desprendimiento de células endoteliales, ensanchamiento subendotelial por acumulación de proteínas y material de lisis celular, y la existencia de trombos plaquetarios que ocluyen las luces vasculares.<sup>1</sup> Existen dos entidades clínicas principales que se distinguen por lesiones de microangiopatía trombótica de origen no inmunitario, de causa y base fisiopatológica diferente: la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico, aunque pueden causarlas otras entidades o situaciones, como la coagulación intravascular diseminada, el embarazo, el puerperio, la sepsis o el consumo de drogas.

El 90% de los casos de síndrome urémico hemolítico son causados por una infección entérica por *Escherichia coli* serotipo O157:H7 productora de una verotoxina (toxina Shiga) a partir de alimentos contaminados o infección por *Streptococcus pneumoniae*. La toxina Shiga ejerce un efecto lesivo directo en el endotelio

vascular desencadenando diversos eventos celulares y vasculares que conducen a la aparición de microangiopatía trombótica (Cuadro 1).<sup>2</sup>

**Cuadro 1.** Clasificación etiológica microangiopatía trombótica

Púrpura trombocitopénica trombótica
Síndrome urémico hemolítico típico
Síndrome urémico hemolítico atípico
Mutaciones en: gen del factor H, gen de la proteína cofactor de membrana, gen del factor I del complemento, gen de la trombomodulina y C3 o anticuerpos anti-gen del factor H.
Microangiopatía trombótica secundaria
Embarazo (síndrome HELLP, posparto)
Enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico, infección por VIH, infección por virus de la influenza A H1N1)
Tratamiento (mitomicina C, cisplatino, inhibidores de tirocinasa cinasa, clopidogrel, anticonceptivos orales)
Trasplante de órgano sólido o médula ósea.

Síndrome HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, cuenta plaquetaria baja.

El síndrome urémico hemolítico atípico es una enfermedad en la que los fenómenos de microangiopatía trombótica son consecuencia de la desregulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares. Esta alteración puede producirse por mutaciones o polimorfismos que disminuyan la actividad de proteínas reguladoras del complemento o que aumenten la función de proteínas activadoras.<sup>3</sup> En una minoría puede producirse en ausencia de las mismas por un desencadenante ambiental, el más común es el infeccioso.<sup>3</sup>

En Estados Unidos se estima que el síndrome urémico hemolítico atípico tiene una incidencia anual de 1 a 2 casos por millón de habitantes. Afecta a niños y adultos jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad. El inicio de la enfermedad es más frecuente antes de los 18 años (60 vs 40%), la distribución por sexos es similar.<sup>4</sup>

El sistema del complemento, formado por numerosas proteínas plasmáticas circulantes



y asociadas con membranas celulares, es fundamental en la defensa contra las infecciones, el procesamiento de complejos inmunitarios, la respuesta de anticuerpos y la eliminación de restos apoptóticos. Su activación por cualquiera de las vías existentes (clásica, de las lectinas y alternativa) conlleva la formación de complejos multiproteicos con actividad C3-convertasa que escinden la proteína C3, generando C3b. Esta molécula puede unirse covalentemente a las superficies responsables de la activación del complemento, facilita su fagocitosis por polimorfonucleares y macrófagos e inicia el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana que conduce a la lisis celular. Además, el C3b amplifica exponencialmente la activación del complemento promoviendo la formación de más C3-convertasas.<sup>5</sup> Para evitar que la activación del complemento lo consuma totalmente e impedir dañar los tejidos propios, existen numerosas proteínas reguladoras del proceso, como el factor H (FH), la proteína cofactor de membrana (MCP) y el factor I del complemento (FI), que disocian las C3-convertasas e inducen la degradación de C3b. Estudios diversos han establecido que 40 a 60% de los pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico son portadores de mutaciones en genes del complemento (Cuadro 2).<sup>4</sup>

**Cuadro 2.** Factores de riesgo en el síndrome urémico hemolítico atípico

Mutaciones
Pérdida de la función
Gen del factor H (13%)
Gen de la proteína cofactor de membrana (11%)
Gen del factor I del complemento (10%)
Gen de la trombomodulina (4%)
Ganancia de la función
C3 (4%)
CFB (3%)
Autoanticuerpos
Anti-factor H (5%)
Factores ambientales
Infecciones
Fármacos inmunosupresores
Anticonceptivos orales
Fármacos anticancerosos

La anemia de la microangiopatía trombótica se distingue por la existencia en la circulación de hematíes deformados y fragmentados (esquistocitos) con prueba Coombs negativa. Los hematíes se fragmentan y se destruyen mecánicamente al atravesar los pequeños vasos lesionados. La trombocitopenia es un hallazgo constante y puede ser grave, es consecuencia de su destrucción y consumo en los vasos lesionados. Además, existe elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina indirecta, disminución de las concentraciones séricas de haptoglobina y hemopexina y hemoglobinuria y hemosiderinuria, todos ellos marcadores de hemólisis intravascular.<sup>6</sup>

En condiciones normales la haptoglobina y hemopexina remueven la hemoglobina y el hemo libres. En condiciones de hemólisis intensa estos mecanismos son sobrepasados y la hemoglobina libre y el hemo se acumulan ejerciendo efectos tóxicos. El hemo promueve la activación de la vía alterna del complemento mediante la producción de una convertasa C3/C5 sobrereactiva, la fijación de C3a a la membrana celular, disminución del cofactor de proteína de membrana y del factor de acelerador del decaimiento y estimula la liberación de factor de von-Willebrand, lo que resulta en sobreactividad del complemento, mayor lisis celular, daño endotelial y trombosis.<sup>7</sup>

El aspecto macroscópico de los riñones varía en función de la intensidad y de la duración de la enfermedad. En la fase aguda, el riñón puede estar aumentado de tamaño, edematoso, congestivo, petequial y con pequeñas hemorragias corticales. Las lesiones histológicas renales pueden ser variables y afectar preferentemente a los glomerulos y pequeñas arterias o expresarse como una necrosis cortical.<sup>6</sup>

El inicio de los datos clínicos suele ser abrupto, aunque en 20% de los pacientes puede ser progresivo (semanas o meses).<sup>8</sup> El cuadro se distingue por la tríada de anemia hemolítica

microangiopática no inmunitaria, trombocitopenia y alteración de la función renal. Se observa hematuria, proteinuria, insuficiencia renal aguda (o las tres) con o sin oliguria. La hipertensión arterial, por sobrecarga de volumen o por lesión vascular, es frecuente.<sup>1</sup> Las lesiones del síndrome urémico hemolítico atípico afectan predominantemente los vasos renales, los fenómenos de microangiopatía trombótica sistémica afectan la microvasculatura del cerebro, el corazón, el intestino, el páncreas y el pulmón. La microangiopatía trombótica de la vasculatura cerebral explica síntomas neurológicos en 48% de los pacientes.<sup>4</sup> La pancreatitis o isquemia intestinal pueden manifestarse por microangiopatía trombótica sistémica con afección al páncreas o al intestino, respectivamente. El infarto de miocardio se ha descrito incluso en 3% de los pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico y puede relacionarse con muerte súbita. También se han descrito miocardiopatía, insuficiencia cardíaca y vasculopatía isquémica periférica.<sup>4</sup>

El diagnóstico de la microangiopatía trombótica es clínico, pero pueden hacerse estudios complementarios. Las pruebas recomendadas para el diagnóstico diferencial de síndrome urémico hemolítico atípico son el cultivo MacConkey para *E. coli* 0157:H7, actividad plasmática de ADAMTS 13, cuantificación de C3, C4, FH, FI, anticuerpos anti-FH, expresión de la proteína cofactor de membrana superficial en leucocitos, serología y carga viral para infección por virus de inmunodeficiencia humana, prueba de embarazo, enzimas hepáticas, anticuerpos antinucleares y anticuerpos antifosfolípidicos.<sup>4</sup>

El tratamiento del síndrome urémico hemolítico atípico es con eculizumab, infusión de plasma, recambio plasmático, agentes inmunosupresores y trasplante renal. Se han publicado reportes anecdóticos con aspirina, dipiridamol, heparina, estreptocinasa y vitamina E con resultados no satisfactorios e inconsistentes.<sup>9</sup> La infusión de

plasma fresco congelado se utiliza para administrar reguladores del complemento funcionales. En el recambio plasmático se reemplaza el plasma del paciente con síndrome urémico hemolítico atípico por plasma fresco congelado, con administración de reguladores del complemento funcional, eliminación de reguladores de complemento disfuncionales y sin sobrecarga hídrica. La tasa de recuperación completa hematológica y renal con terapia plasmática, en general, es inferior a 50%. En los pacientes con anticuerpos anti-FH, se ha observado que el tratamiento inmunosupresor concomitante a la terapia plasmática mejora los resultados.<sup>10</sup>

El eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado, es un inhibidor terminal del complemento con alta afinidad a C5 que bloquea la generación del complejo ataque-membrana encargado de la destrucción celular, trombosis, anafilaxia e inflamación.<sup>9-11</sup> El eculizumab está aprobado y se considera seguro y efectivo como tratamiento para reducir la hemólisis en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna. Lejendre y su grupo condujeron dos estudios en 37 pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico en los que el objetivo primario era observar los cambios en el conteo plaquetario, evento libre de microangiopatía trombótica con la administración de eculizumab. Este fármaco se asoció con la inhibición significativa de microangiopatía trombótica, retiro de terapia plasmática y mejoría de la función renal.<sup>11</sup> La dosis recomendada es de 900 mg en infusión intravenosa semanalmente las primeras cuatro semanas, dosis de 1,200 mg la siguiente semana, seguida de dosis bimensuales de 1,200 mg. Los pacientes tratados con eculizumab tienen mayor riesgo de infecciones por *Neisseria meningitidis*, que es más frecuente en pacientes con deficiencia terminal del complemento. Todos los pacientes con tratamiento con eculizumab deben estar vacunados o recibir la vacuna meningocócica tetravalente 14 días antes del inicio del tratamiento.<sup>9</sup>



El pronóstico es malo en los pacientes con mutaciones en FH y C3 durante el evento de síndrome urémico hemolítico atípico, con tasa de mortalidad o insuficiencia renal de 50 a 70% y de recurrencia de 50%. De 0 a 6% de los pacientes con mutaciones en la proteína cofactor de membrana fallecen o progresan a insuficiencia renal crónica terminal, aunque el riesgo de recaída es mayor. A mediano plazo, tres de cada cuatro pacientes con mutaciones en FH, C3 o FB fallecen o progresan a insuficiencia renal crónica terminal (Cuadro 3).<sup>1</sup>

**Cuadro 3.** Pronóstico según las alteraciones del complemento

Gen	Mortalidad o insuficiencia renal crónica terminal al primer episodio	Riesgo de recaída
Gen del factor H	50-70%	50%
Gen del factor I del complemento	50%	10-30%
Gen de la proteína cofactor de membrana	0-6%	70-90%
C3	60%	50%
CFB	50%	3/3 no en insuficiencia renal crónica terminal
Gen de la trombo-modulina	50%	30%
Anti-factor H	30-40%	40-60%

## CONCLUSIÓN

Se comunicó el caso de una paciente de 15 años de edad que tuvo un cuadro clínico de anemia hemolítica no inmunitaria, trombocitopenia severa e insuficiencia renal aguda. El cuadro clínico se consideró compatible con síndrome urémico hemolítico atípico por la falta de evidencia de infección gastrointestinal o de las vías respiratorias bajas, sin manifestaciones neurológicas. No se identificó un factor

desencadenante de la enfermedad y sólo tenía el antecedente de parto cuatro meses antes del inicio de los síntomas que pudo desencadenar la pérdida de la función de los factores de complemento o síntesis de anticuerpos contra esos factores con desregulación de la vía alternativa del complemento. Hogewing y su grupo concluyen que el síndrome urémico hemolítico atípico posparto se manifiesta en los tres meses posteriores al parto en la mayoría de los casos.<sup>12</sup> Se dio tratamiento de mantenimiento con transfusión de concentrados eritrocitarios, soporte hídrico, oxígeno suplementario y vigilancia hemodinámica porque no hubo criterios para considerar tratamiento sustitutivo renal o terapia con recambio plasmático. La paciente evolucionó con mejoría clínica, bioquímica y sin evidencia de hemólisis. El caso clínico sugiere que algunos pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico pueden beneficiarse con tratamiento de soporte sin necesidad de eculizumab, recambio plasmático o terapia sustitutiva renal, aunque en los casos graves se consideran el tratamiento de elección.

## REFERENCIAS

- Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60.
- Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med* 2012;41:115-135.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267-1279.
- Campistol J, Arias M, Ariceta G. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. *Nefrología* 2013;33:27-45.
- Law SKA, Reid KBM. *Complement*. 2nd ed. Oxford: IRL Press, 1995.
- Picazo M, Pérez B, Rodríguez I, et al. Riñón como órgano diana en la microangiopatía trombótica. *Rev Esp Patol* 2002;35:259-268.
- Frimat M, Tabarin F, Dimitrov J, et al. Complement activation by heme as a secondary hit for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2013;122:282-292.
- Licht C, Muus P, Legendre C, Douglas KW, et al. Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with atypical

- hemolytic uremic syndrome (aHUS) previously receiving chronic plasma exchange/infusion (PE/PI): Extension study results. *Blood* 2013;122:282-292.
9. Schmidtko J, Peine S, El-Housseini Y, et al. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies. *Am J Kidney Dis* 2013;61:289-299.
  10. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673-681.
  11. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-2181.
  12. Hogewind BL, De la Riviere G. Familial occurrence of the haemolytic uraemic syndrome. *Acta Med Scand* 1980;207:73-77.



En el artículo de revisión: Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Melatonina y su utilidad en la práctica diaria. Med Int Méx 2014;30:419-424, dice: "...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..." (pág. 421).

Sin embargo, también parece ser un efecto secundario preocupante de la melatonina su acción en la fertilidad, sobre todo, cuando se prescribe en adultos jóvenes para la descompensación horaria o para trastornos del sueño.<sup>1,2,3</sup>

## REFERENCIAS

1. Kocher L, Lornage J, Claustrat B. Persistence of fertility despite semen alterations in a pinealectomised patient treated with melatonin. Neuro Endocrinol Lett 2013;34:763-766.
2. Karasek M, Pawlikowski M, Nowakowska-Jankiewicz B, Kolodziej-Maciejewska H, Zieleniewski J, et al. Circadian variations in plasma melatonin, FSH, LH, and prolactin and testosterone levels in infertile men. J Pineal Res 1990;9:149-157.
3. Velázquez PM, Gutiérrez-Ruiz J, Prieto-Gómez B. Fertilidad masculina modulada por melatonina. Rev Fac Med UNAM 2011;54:24-33.

**Guillermo Murillo-Godínez**  
tlmx2167747@prodigy.net.mx

## RESPUESTA

Efectivamente existe evidencia parcial, especialmente en animales del efecto de la melatonina en la función del eje hipotálamo gonadal, en especial cuando se usa por largo tiempo<sup>1</sup> como está mencionado en nuestro artículo<sup>2</sup> es un medicamento que en términos generales su uso en mejora el sueño, encuentra la mejor indicación cuando queremos facilitar la normalización de los horarios en las personas que viajan siendo utilizado en general por poco tiempo; de las otras indicaciones, las indicaciones están más

orientadas a personas de mayor edad en donde la fertilidad tiene normalmente menos interés. Pero como lo menciona muy bien la carta al editor, nuestro artículo adolece de mencionar el efecto en la fertilidad, por lo que agradezco el comentario. Pero agregó que falta información de este tema ya que no existe información contundente en relación con este efecto, por lo que se encuentran investigando el tema actualmente, y también existen otras investigaciones en busca tanto de nuevos efectos benéficos<sup>3,4,5</sup> como de efectos no deseables.

## REFERENCIAS

1. Velázquez PM, Gutiérrez-Ruiz J, Prieto-Gómez B. Fertilidad masculina modulada por melatonina. Rev Fac Med UNAM 2011;54:24-33.
2. Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Melatonina y su utilidad en la práctica diaria. Med Int Méx 2014;30:419-424.
3. Saha L, Malhotra S, Rana S, et al. A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol 2007;41:29-32.
4. van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, Bleijenberg G. Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. Eur J Neurol 2006;13:55-60.
5. Song GH, Leng PH, Gwee KA, et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised double blind placebo controlled study. Gut 2005;54:1402-1407.

**Dr. Federico Rodríguez-Weber**  
fweber@saludangeles.com

En: Mercado U, Jaramillo-Ramírez HJ. Rупus complicado con timoma. Med Int Méx 2014;30:502-505, dice: "... La sobreposición de artritis reumatoide y lupus se designa rупus..." (pág. 504).

Fernando Navarro dice al respecto del término *rупus*:<sup>1</sup> "*rhupus*. Expresión jergal creada por contracción de *rheumatoid arthritis* y *lupus*... En español no es raro encontrar el calco "rupus", que nadie asociaría jamás con una contracción

de 'artritis reumatoide' y 'lupus' (obsérvese que *rheumatoid* se pronuncia /rumátoid/ en inglés, de modo que *rheumatoid arthritis* sí empieza fonéticamente en inglés por *rhu-*, mientras que 'artritis reumatoide' no empieza en español por 'ru-'). Se recomienda, pues, evitarlo. Si de verdad se considera necesario acuñar en español una forma abreviada para la asociación de artritis reumatoide y lupus eritematoso diseminado, parece

mucho más claro y lógico hablar de 'arpus' (por contracción de 'AR' y 'lupus')..."

#### REFERENCIA

1. Navarro F. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 2005;874.

**Guillermo Murillo-Godínez**  
tlmx2167747@prodigy.net.mx



## **Manuel Ramiro H**

**Luis Alejandro Santana Chávez, Alberto Lifshitz, José Luis Castillo Ayala, Sergio Emilio Prieto Miranda, Ramiro Israel Esparza Pérez**  
***La docencia en el aprendizaje de la clínica***

Edición de los autores  
México 2014

Se trata de un libro sumamente interesante, producto de la reflexión, el interés y el entusiasmo de un grupo de internistas por la clínica y por la posibilidad de enseñarla y aprenderla. Tiene como antecedente un libro: El aprendizaje de la clínica prácticamente de los mismos autores a los que ahora se ha unido Esparza Pérez. Como los buenos libros de este tipo su antecedente ha servido para mejorar el actual, con una mejor presentación, pero sobre todo con reflexiones más profundas y sustentadas sobre este tema del que mucho se habla y discute pero poco se escribe.

Su división les permite abordar los diferentes problemas de la clínica y sus retos y dificultades para enseñarla y aprenderla. Va realizando un análisis de la docencia, del maestro, de los ambientes y de las diferentes estrategias pero como menciona en el primero de los capítulos con una visión contemporánea, manejando a la clínica como una herramienta moderna para la atención del paciente.

Particularmente interesante es el capítulo del curriculum oculto, una de las propuestas es que deje de ser oculto y se establezcan adecuadamente las metas que en él se encuentran incluidas. También lo es el capítulo de ética y profesionalismo donde entre otras se menciona la necesidad de una estrategia educativa continuada que permita incorporar a la clínica los valores humanistas de la profesión médica.

Un reto abordado también con inteligencia y modernidad es el del aprendizaje actitudinal de la medicina, aspecto olvidado o soslayado en la mayoría de las curricula de pregrado y postgrado.

Se trata de un libro valiente e innovador. Insisto en que los autores deberían buscar el auxilio o asociación con una editorial, no tanto para la elaboración del libro, la que es muy buena. Pero sí para conseguir una mayor distribución. Estoy seguro que el libro enriquecería a la enseñanza de pregrado y de postgrado incluidas las de especialidades clasificadas como poco clínicas y muy tecnológicas.

La dirección donde se puede obtener la versión electrónica del libro y adquirir la versión en papel es : [www.fundacionlegadopatonus.org](http://www.fundacionlegadopatonus.org)