



Prevalencia de urgencias reumatológicas en pacientes del Hospital General de Zona número 29

RESUMEN

Objetivo: investigar la prevalencia de las enfermedades reumáticas que requirieron admisión a los servicios de urgencias de enero de 2011 a diciembre de 2012.

Material y método: estudio retrospectivo de los registros del servicio de urgencias para identificar las enfermedades reumáticas más frecuentes.

Resultados: en 2011 ingresaron a urgencias 18,210 pacientes, 35 con enfermedades reumáticas: 11 con lupus y 8 con artritis reumatoide, la edad promedio fue de 51.6 años. En 2012 ingresaron a urgencias 15,866 pacientes, 20 con enfermedades reumáticas: 7 con lupus y 3 con artritis reumatoide, la edad promedio fue de 46.3 años. El sexo femenino fue el más afectado.

Conclusión: en el periodo 2011-2012 sólo se registraron 55 casos de enfermedad reumática. Las enfermedades reumáticas con más riesgo para la vida son el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide.

Palabras clave: enfermedad reumatológica, urgencias reumatológicas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide.

Alfredo García-Juárez¹
María Alma Hernández²
Karla Giovanna Burgos-Franco³
Nathaly Flores-González³
Silvia García-Moreno³

¹ Departamento de Reumatología.

² Departamento de Medicina Familiar.
Hospital General de Zona núm. 29, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

³ Estudiante de octavo semestre de la carrera de Médico Cirujano, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

Prevalence of rheumatologic emergencies in patients of Zone General Hospital no. 29

ABSTRACT

Objective: To investigate the prevalence of rheumatic illnesses that required admission to the emergency department from January 2011 to December 2012.

Material and methods: A retrospective study was performed with the records of the Emergency Room to identify the most common rheumatic illnesses.

Results: In 2011 were admitted to the emergency room 18,210 patients, 35 of them with rheumatic illnesses: 11 with lupus and 8 with rheumatoid arthritis, the mean age was 51.6 years. In 2012 were admitted to the emergency room 15,866 patients, 20 of them with rheumatic

Recibido: 7 de enero 2014

Aceptado: 22 de abril 2014

Correspondencia: Dr. Alfredo García Juárez
Isabel la Católica 413 interior 3
06800 México, DF
garciajuarez@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

García-Juárez A, Hernández MA, Burgos-Franco KG, Flores-González N, García-Moreno S. Prevalencia de urgencias reumatológicas en pacientes del Hospital General de Zona número 29. Med Int Méx 2014;30:635-640.

illnesses: 7 with lupus and 3 with rheumatoid arthritis, the mean age was 46.3 years. Females were the most affected.

Conclusion: From 2011 to 2012 only 55 cases of rheumatic illness were registered. The rheumatic illnesses implying the highest risk for life are systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatic illnesses, rheumatic emergencies, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis.

ANTECEDENTES

En Estados Unidos ocurren 36.5 millones de visitas ambulatorias relacionadas con artritis y otras afecciones reumáticas.

Las enfermedades reumáticas han aumentado y son un problema de salud pública en Estados Unidos, con 43 millones de personas afectadas en 1998 y un estimado de 60 millones predicho para el año 2020. El 73.2 y 65% de los pacientes que acuden al servicio de urgencias son personas de 45 años o más y mujeres, respectivamente.

La población de pacientes con artritis reumatoide que sufre un evento cardioisquémico es mayor a la de la población sin artritis reumatoide. Doornum identificó un evento agudo isquémico en 1.2% de una población de 29,942 pacientes con artritis reumatoide y, en el seguimiento a 30 días, la mortalidad fue de 17.6%.¹

Los pacientes hospitalizados con lupus eritematoso sistémico, en promedio, representan 1.7%; de acuerdo con Ward, más de 29% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico son hospitalizados al año y son tratados por actividad de su enfermedad, infecciones, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular; la mortalidad hospitalaria es de 3.7%.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico con edad promedio de 45 años y menor estabilidad económica son más propensos a visitar los servicios de urgencias, con frecuencia de 10%.²

En México, Rojas-Serrano y Cardiel describen que los pacientes con lupus acuden por poliartalgias, fiebre y dolor abdominal.³

Las infecciones asociadas con las enfermedades reumatológicas constituyen causas de ingresos a los servicios urgencias en 31 a 41%, las infecciones pueden ser secundarias a neumonía, septicemia, infección de las vías urinarias y otras infecciones locales. Los estudios de laboratorio confirman el diagnóstico en 78% y el estudio radiológico puede apoyar este diagnóstico.⁴⁻⁶

El documento *The 2011 model of the clinical practice of emergency medicine*,⁷ elaborado en Estados Unidos por seis organizaciones acerca de la urgencia médica, definió los siguientes conceptos: *paciente crítico*: paciente con síntomas de una enfermedad que amenazan la vida o daño con alta probabilidad de mortalidad si no se interviene de manera inmediata. *Paciente emergente*: paciente con síntomas de una enfermedad o daño que quizá evolucione a severidad o complicaciones con alta probabilidad de morbilidad y *paciente en riesgo bajo*: paciente con



síntomas de una enfermedad o daño que tiene baja probabilidad de progresión de la enfermedad o aparición de complicaciones.

La intención de este trabajo es conocer la prevalencia de las enfermedades reumáticas en el servicio de urgencias del Hospital General de Zona núm. 29.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de los registros del servicio de urgencias realizado para identificar las enfermedades reumáticas más frecuentes. El primer paso de la investigación fue revisar los datos electrónicos de los pacientes que habían asistido al servicio de urgencias del Hospital General de Zona núm. 29, de enero de 2011 a diciembre de 2012. La fuente electrónica para obtener esta información fue ARIMAR (Área de Informática Médico y Archivo Clínico).

El segundo paso fue identificar las claves internacionales de las enfermedades reumáticas, una vez identificadas, se excluyó la dorsalgia como causa de problema reumatológico por considerarla una entidad de origen mecánico.

El tercer paso fue la búsqueda de las siguientes claves en la listas electrónicas: M02 (enfermedad de Reiter), M05 (artritis reumatoide), M07 (artritis psoriásica), M10 (gota), M11 (artritis por cristales), M13 (monoartritis no clasificada), M14 (artropatía neuropática), M15 (osteoartritis generalizada primaria), M16 (coxaartrosis), M17 (gonartrosis primaria), M20 (*hallux valgus*), M30 (poliartritis nodosa), M31 (granulomatosis de Wegener), M32 (lupus), M33 (dermatomiositis), M34 (esclerosis sistémica), M35 (síndrome de Sjögren), M45 (espondilitis anquilosante), M60 (miositis), M80 (osteoporosis).

El cuarto paso fue identificar la emergencia o urgencia que tenía el paciente reumatológico.

El quinto paso fue el análisis de los resultados con tablas estadísticas y desviación estándar.

RESULTADOS

El Cuadro 1 muestra las características de los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias de enero a diciembre de 2011: 18,210 ingresos, de los que sólo 35 fueron por enfermedades reumáticas. La edad promedio de los pacientes fue de 51.6 ± 18.67 años, el sexo femenino se vio afectado en 68%, los trabajadores representaron 48%; esta población tenía edad promedio de 43.2 ± 14.3 años.

Las enfermedades reumáticas más frecuentes fueron: lupus eritematoso sistémico ($n=11$), osteoartritis primaria ($n=11$), artritis reumatoide ($n=8$), gonartrosis ($n=3$) y gota ($n=2$).

También se observó que 55% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico eran trabajadores y estaban en edad productiva (39 años en promedio, datos no mostrados). Con respecto a los pacientes con osteoartritis primaria, 81% correspondió al sexo femenino, no se encontró un grupo de edad predominante; 75% de los pacientes con artritis reumatoide correspondieron al sexo femenino y eran trabajadores en edad productiva (49.5 años).

Los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias de enero a diciembre de 2012 fueron 15,866; sólo 20 fueron por enfermedades reumáticas.

El Cuadro 2 muestra las características de los pacientes atendidos en 2012; la edad promedio fue de 46.3 ± 14.7 años; el sexo femenino se vio afectado en 55%, 45% eran trabajadores.

Las enfermedades reumáticas más frecuentes fueron lupus eritematoso sistémico ($n=7$), gonartrosis ($n=5$), artritis reumatoide ($n=3$), gota ($n=3$)

Cuadro 1. Pacientes con enfermedades reumáticas ingresados al Servicio de Urgencias del Hospital General de Zona núm. 29 durante 2011

Características	Edad en años						Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70	
Edad promedio							51.6 ± 18
Femenino	4	4	3	4	6	3	24
Masculino	2	2	1	2	1	3	11
Beneficiario	2	2	2	1	5	6	18
Trabajador	4	4	2	5	2	0	17
Lupus	1	3	0	3	2	2	11
Osteoartritis	3	2	3	0	1	2	11
Artritis reumatoide	2	0	1	3	2	0	8
Gonartrosis	0	0	0	0	2	1	3
Gota	0	1	0	0	0	1	2

Cuadro 2. Pacientes con enfermedades reumáticas ingresados al servicio de Urgencias del Hospital General de Zona núm. 29 durante 2012

Características	Edad en años						Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70	
Edad promedio							46.3 ± 14.7
Femenino	2	0	3	4	2	0	11
Masculino	1	3	0	3	2	0	9
Beneficiario	0	0	2	5	4	0	11
Trabajador	3	3	1	2	0	0	9
Lupus	3	2	1	1	0	0	7
Gonartrosis	0	0	0	3	2	0	5
Artritis reumatoide	0	0	1	1	1	0	3
Gota	0	1	0	1	1	0	3
Síndrome de Sjögren	0	0	1	0	0	0	1
Osteoartritis	0	0	0	1	0	0	1

y síndrome de Sjögren y osteoartritis primaria con un paciente cada una.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico eran trabajadores en 71% y estaban en edad productiva (26 años en promedio, datos no mostrados).

Al sumar los dos años las enfermedades más frecuentes fueron: lupus eritematoso sistémico (n=18), osteoartritis primaria (n=12), artritis

reumatoide (n=11), gonartrosis (n=8) y gota (n=5).

DISCUSIÓN

En el periodo 2011-2012 sólo se registraron 55 casos de enfermedad reumática; la explicación de esto podría ser la siguiente: en un trabajo, McCarthy describe que las notas de admisión en urgencias sólo hay una documentación reumatológica de 5%, los médicos jóvenes no diagnostican



con confianza enfermedades como osteoartritis primaria (36.2%), artritis reumatoide (36.3%) y gota (37.5%); 75% de los médicos fue incapaz de diagnosticar enfermedades del tejido conectivo y, finalmente, más de 88% encontró como desafío la medición músculo-esquelética.⁸

Los trabajadores en este trabajo representaron 48%, con edad promedio de 43.2 años, que no difiere del trabajo de Puolakka efectuado en pacientes con artritis reumatoide. De los 159 pacientes evaluados, sólo 42% alcanzó un puntaje de 50 en la escala de medición de mejoría del Colegio Americano de Reumatología; el corte de mejoría significativa fue a seis meses, dato que podría ser útil para fines de incapacidad en nuestro medio.⁹

Panopalis y colaboradores describen al lupus como una enfermedad frecuente en los servicios de urgencias.^{10,11}

Hay evidencia de que la supervivencia de pacientes con enfermedades reumáticas ha mejorado, según la bibliografía en 85%, pero el hecho de haber sufrido una afección renal establece un mal pronóstico.¹²

En los servicios de urgencias la artritis reumatoide se asocia con una infección, que puede ocurrir por el tratamiento inmunosupresor o la terapia biológica (por ejemplo, los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral α) y puede causar un cuadro de artritis séptica o infecciones oportunistas reportadas en menos de 3%. Otra complicación que deberá tomarse en cuenta es la subluxación cervical que afecta a pacientes con artritis reumatoide erosiva con media de 12 años de evolución y ocurre en 43%.

La mortalidad temprana se debe a una enfermedad cardiovascular, lo que es más común en pacientes con artritis reumatoide, además de que ésta es un estado de hipercoagulabilidad, lo que facilita la cardiopatía isquémica.^{13,14}

Aunque este estudio tiene limitaciones, no difiere de otros que estudian situaciones similares; la edad mayor de 45 años y el sexo femenino son factores de riesgo.¹⁵

Se ha descrito que la hemorragia alveolar que acompaña al lupus eritematoso sistémico es una rara y grave complicación con mortalidad de 70 a 90%, la disnea puede formar parte de este cuadro, también es parte de una pericarditis o de un derrame pleural; por último, un evento vascular cerebral en un paciente joven puede ser la primera manifestación del lupus eritematoso sistémico y el infarto agudo de miocardio se observa con más frecuencia en pacientes con esta enfermedad.¹⁶

En el estudio de Ward se encontró que los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen mortalidad menor de 59% cuando son hospitalizados más de tres ocasiones, en contraste con los que tiene una sola hospitalización, en los que la mortalidad es considerablemente menor, y que en los hospitales con experiencia en el tratamiento de pacientes con lupus la mortalidad es de 4.2% *versus* hospitales sin experiencia, de 11.3%. Se define hospital con experiencia si tiene más de 50 internamientos al año con criterios de lupus.¹⁷

El trabajo de Clarke y colaboradores, efectuado en pacientes con lupus, reportó como biomarcadores de mal pronóstico las altas concentraciones de creatinina.¹⁸

El uso de marcadores como la proteína C reactiva es de utilidad para disminuir la mortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas.¹⁹

Por último, lo ideal es tener acceso a otros estudios de laboratorio, como el interferón α (IFN- α), anticuerpos anti-Ro, anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anti-RNP, anti-Smith, que se asocian con mayor actividad lúpica.²⁰

REFERENCIAS

1. Doornum VS, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2061-2068.
2. Panopalis P, Gillis ZJ, Yazdany J, Trupin L, et al. Frequent use of the emergency department among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Research* 2010;62:401-408.
3. Rojas-Serrano J, Cardiel MH. Lupus patients in an emergency unit: causes of consultation, hospitalization and outcome. A cohort study. *Lupus* 2000;9:601-606.
4. Issacs DJ, Greer S, Sharma S, Symmons D, et al. Morbidity and mortality in rheumatoid arthritis with prolonged and profound therapy-induced lymphopenia. *Arthritis Rheumatism* 2001;44:1998-2008.
5. Pryor DB, Bologna GS, Kahl L. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1475-1482.
6. Bernatsky S, Boivin FJ, Manzi J, Joseph L, Ginzler E. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 2006;54:2550-2557.
7. Perina GD, Brunett PC, Caro AD, Char MD, et al. The 2011 model of the clinical practice of emergency medicine. *Acad Emerg Med* 2012;19:19-40.
8. McCarthy ME, Sheane JB, Cunnane G. Greater focus on clinical rheumatology is required for training in internal medicine. *Clin Rheumatol* 2009;28:139-143.
9. Puolakka K, Kautiainen H, Möttonen T, Hannonen P, et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheuma* 2005;52:36-41.
10. Panopalis P, Gillis ZJ, Yazdany J, Trupin L, et al. Frequent use of the emergency department among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Research* 2010;62:401-408.
11. Panopalis P, Yazdany J, Gillis ZJ, Trupin L, et al. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Research* 2008;59:1788-1795.
12. Williams FK, Chinn S, Hughes GRV, Leach RM. Critical illness in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:414-421.
13. Westlake LS, Colebatch NA, Baird J, Kiely P, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Rheumatology* 2010;49:295-307.
14. Dornum SV, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2061-2068.
15. Hootman MJ, Helmick GC, Schappert MS. Magnitude and characteristics of arthritis and other rheumatic condition on ambulatory medical care visits. United States, 1997. *Arthritis Care Research* 2002;47:571-581.
16. Slobodin G, Hussein A, Rozenbaum M, Rosner I. The emergency room in systemic rheumatic diseases. *Emerg Med J* 2006;23:667-671.
17. Ward MM. Association between physician volume and in-hospital mortality in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1646-1654.
18. Clarke EA, Estaidle MJ, Bloch AD, Lacaile B, et al. A Canadian study of the total medical costs for patients with systemic lupus erythematosus and predictors of costs. *Arthritis Rheum* 1993;36:1548-1559.
19. Van Leuven SI, Franssen R, Kaltefleiter JJ, Levi M, et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008;47:3-7.
20. Weckerle EC, Franek SB, Kelley AJ, Kumabe M, et al. Network analysis of associations between serum interferon- α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:1044-1053.



Concentraciones de ferritina en relación con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto agudo de miocardio. Estudio piloto en población mexicana

RESUMEN

Antecedentes: se ha encontrado que pese a las múltiples funciones citoprotectoras, la ferritina también es una fuente de catalizador activo del hierro, que causa daño oxidativo porque los radicales superóxido generados por la estimulación celular pueden causar la liberación de hierro a través de la ferritina. Múltiples estudios se han encargado de vigilar esta asociación entre las concentraciones de esa molécula y la relación con cardiopatía isquémica.

Objetivo: determinar si existe relación entre las concentraciones de ferritina determinadas al ingreso y después de siete días de iniciado el evento con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto.

Material y método: estudio observacional, transversal, efectuado en el Hospital General de Cuautitlán, Estado de México, entre el 20 de junio de 2013 y enero de 2014, en el que se incluyeron los pacientes que acudieron al servicio de Urgencias con síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, durante las primeras seis horas de iniciado el evento. Se realizó determinación enzimática de creatinina fosfoquinasa total y fracción MB, deshidrogenasa láctica y transaminasas al ingreso, se determinaron las concentraciones de ferritina, glucosa, ácido úrico, colesterol y triglicéridos y se hizo una biometría hemática completa. Asimismo, se estableció el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST con los criterios de la tercera definición universal de infarto y siguiendo las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón.

Resultados: el promedio de la determinación de ferritina en la primera toma fue de 448.2 ng/dL, en la segunda determinación el promedio fue de 516 ng/dL; el promedio de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue de 42%.

Conclusiones: este artículo coincide con muchos artículos en que no existe relación entre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y las concentraciones de ferritina en el infarto agudo de miocardio.

Palabras clave: ferritina, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, infarto agudo de miocardio.

Eder Natanael Flores-López¹
Daniel Vidal-Flores⁵
Esmeralda García-Padilla⁶
Luis Alberto Lasses y Ojeda⁷
David Leonardo Aguilar-De la Torre²
Cristian Omar Ramos-Peña³
Mario Salcedo-Roldán⁴
Víctor Arias-Ledesma⁸

¹ Médico residente de segundo año de Medicina Interna.

² Médico cardiólogo intervencionista adscrito.

³ Médico hematólogo adscrito al Hospital General de México. Adscrito al servicio de Medicina Interna.

⁴ Jefe de la División de Medicina Interna.

⁵ Hospital General de Cuautitlán General Vicente Villada, Cuautitlán, Estado de México.

⁶ Médico cirujano.

⁷ Médico interno de pregrado.

Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, Tlalnepan, Estado de México.

⁸ Médico internista. Cardiólogo geriatra, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, DF.

⁸ Médico especialista en Epidemiología, Hospital General de zona núm. 58, IMSS, Tlalnepan, Estado de México.

Recibido: 23 de junio 2014

Aceptado: 17 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. Eder Natanael Flores López
Alfonso Reyes s/n
54820 Cuautitlán, Estado de México
dr.eder.natanael@msn.com

Este artículo debe citarse como

Flores-López EN, Vidal-Flores D, García-Padilla E, Lasses y Ojeda LA y col. Concentraciones de ferritina en relación con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto agudo de miocardio. Estudio piloto en población mexicana. Med Int Méx 2014;30:667-674.

Ferritin levels in relation to ejection fraction left ventricular postacute myocardial infarction. A pilot study in Mexican population

ABSTRACT

Background: It has been found that despite the many cytoprotective functions, ferritin is also a source of active iron catalyst, causing oxidative damage with superoxide radicals generated by cell stimulation, which may cause the release of iron from ferritin. Many studies have been commissioned to monitor the association between levels of this molecule and the relationship with ischaemic heart disease.

Objective: To determine if there is a relation between levels of ferritin determined at entering and seven days after the event and the postinfarction left ventricular ejection fraction.

Material and method: An observational, cross-sectional study was done at General Hospital of Cuautitlan, Estado de Mexico, from June 20, 2013 to January 2014, in which were included patients attending to Emergency room with acute coronary syndrome type myocardial acute infarction with elevation of ST segment, during the first hours of the beginning of the event. It was performed the enzymatic determination of total and fraction MB creatinin-phosphokinase, lactic deshidrogenase and transaminases at entering, besides determining levels of ferritin, glucose, uric acid, cholesterol and triglycerides and doing a complete hematic biometry. Also, the diagnosis of myocardial acute infarction with elevation of segment ST was established with the criteria of the third universal definition of infarction and following the guides ACC/AHA.

Results: The mean level of the first and second determination of ferritin was of 448.2 and 516 ng/dL, respectively; the mean left ventricular ejection fraction was of 42%.

Conclusions: This study is consistent with many of the articles that refer that there is no relationship between left ventricular ejection fraction and ferritin levels in acute myocardial infarction.

Key words: ferritin, left ventricular ejection fraction, acute myocardial infarction.

ANTECEDENTES

Durante los últimos años los estudios observacionales y epidemiológicos identificaron un grupo nuevo de factores de riesgo con relaciones muy

importantes con las enfermedades aterotrombóticas vasculares.

Incluso 13% de la población adulta tiene concentraciones elevadas de ferritina, en la mayor



parte de los casos no corresponde a una sobrecarga real y grave, es más frecuente la expresión de una respuesta a una enfermedad inflamatoria y quizá a un factor de riesgo cardiovascular.

La síntesis de ferritina se estimula con el incremento del hierro corporal, pero también por una segunda señal, la inflamación. Las concentraciones elevadas de ferritina aparecen en: sobrecarga de hierro, proliferación celular incontrolada, en cualquier situación marcada por la excesiva producción de radicales tóxicos de oxígeno y en procesos infecciosos e inflamatorios provocados por radicales libres de oxígeno y citocinas.¹

Se ha encontrado que pese a las múltiples funciones citoprotectoras que tiene la ferritina, también es una fuente de catalizador activo del hierro, causando daño oxidativo a través de los radicales superóxido generados por la estimulación celular, que de manera subsecuente pueden causar la liberación de hierro a través de la ferritina.²

Hay evidencias de que los radicales libres se asocian con la aparición de enfermedades degenerativas, incluidas las cardíacas, mediante el incremento de la peroxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).³

En estudios *in vitro* se ha visto que es a través de las LDL que incrementan su absorción por parte de los macrófagos convirtiéndose de esta manera en células espumosas, con la consecuente formación de aterosclerosis.⁴

La relación entre la ferritina y el riesgo cardiovascular se ha estudiado ampliamente, sin tener conclusiones certeras hasta el momento; en el estudio NHANES II los resultados no apoyan la hipótesis de que los depósitos positivos de hierro del organismo, medidos por la ferritina sérica, se asocian con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares o de muerte.⁵

El objetivo primario de este artículo fue determinar si existe relación entre las concentraciones de ferritina determinadas al ingreso y después de siete días de iniciado el evento con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto.

El objetivo secundario fue conocer si las concentraciones de ferritina mostraban alteraciones durante un síndrome coronario agudo, específicamente el infarto con elevación del segmento ST, para así determinar si hay relación y poder considerar a la ferritina un marcador directo de inflamación y factor de riesgo coronario.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal, efectuado en el Hospital General de Cuautitlán, Estado de México, entre el 20 de junio de 2013 y enero de 2014, en el que se incluyeron pacientes que acudieron al servicio de Urgencias con síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, durante las primeras seis horas de iniciado el evento, con edades entre 18 y 75 años, sin importar el sexo, ni comorbilidades previas. Se excluyeron los pacientes que no tuvieran elevación del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso.

El tamaño de la muestra para este estudio piloto se determinó por la fórmula

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

Donde

n = tamaño de la muestra requerido; t = nivel de fiabilidad de 95% (valor estándar de 1.96); p = prevalencia estimada en nuestro hospital; m = margen de error de 5% (valor estándar de 0.05).

El hospital donde se efectuó el estudio es un hospital general en el que la concentración de

pacientes con cardiopatías no es alta. Este estudio resultó significativo para un estudio piloto con la inclusión de 12 sujetos.

Se realizó determinación enzimática de creatinina fosfocinasa total y fracción MB, deshidrogenasa láctica y transaminasas al ingreso, se determinaron las concentraciones de ferritina, glucosa, ácido úrico, colesterol y triglicéridos y se hizo una biometría hemática completa. Asimismo, se estableció el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST con los criterios de la tercera definición universal de infarto y siguiendo las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón.

A los pacientes que aceptaron intervencionismo coronario percutáneo se realizó ese procedimiento. Aunque el hospital tiene servicio de Hemodinámica, carece de la logística necesaria para realizar angioplastia primaria, por lo que la estrategia que seguimos es la fármaco-invasiva, en la que los pacientes reciben fibrinólisis y en un periodo de 3 a 24 horas se realiza el intervencionismo coronario percutáneo. Todos los pacientes recibieron atención en la Unidad de Terapia Intermedia. Al séptimo día, a todos los pacientes del estudio se les realizó nueva determinación de ferritina además de ecocardiograma transtorácico para determinar la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Se realizó el análisis de resultados con el programa SPSS versión 20.0, se obtuvieron valores habituales, como mínimos, máximos y media y se estableció una regresión lineal entre las concentraciones de ferritina y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo al ingreso y a los siete días.

RESULTADOS

De los 12 casos analizados, 9 eran del sexo masculino; la media de edad fue de 58 años.

El promedio de la determinación de ferritina en la primera toma fue de 448.2 ng/dL, en la segunda determinación el promedio fue de 516 ng/dL, el promedio de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue de 42% (Cuadro 1). Cuatro infartos fueron en la cara inferior, siete en la cara anterior extensa y uno antero-septal. Siete pacientes recibieron fibrinólisis, solamente uno tuvo criterios de reperfusión, a cinco se les realizó intervencionismo coronario percutáneo y uno fue enviado a cirugía de revascularización por enfermedad coronaria multivascolar.

Cuadro 1. Concentraciones séricas de ferritina en ambas tomas y porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI)

Paciente	Toma de ferritina		FEVI
	Primera (ng/dL)	Segunda (ng/dL)	
1	222	250	35
2	326	395	45
3	260	445	44
4	543	580	48
5	84	236	40
6	247	249	45
7	327	372	43
8	252	313	48
9	56	352	47
10	804	954	38
11	51	52	48
12	2,207	2,000	32

No se encontró significación estadística respecto de la determinación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en relación con la primera determinación de ferritina (Figura 1). Asimismo, no se encontró relación entre la determinación de la FEVI y las concentraciones de ferritina en la segunda determinación (Figura 2).

Los únicos resultados que resultaron significativos fueron la determinación de la hemoglobina con valor de $p \leq 0.05$ IC (0.38-0.59) y las con-

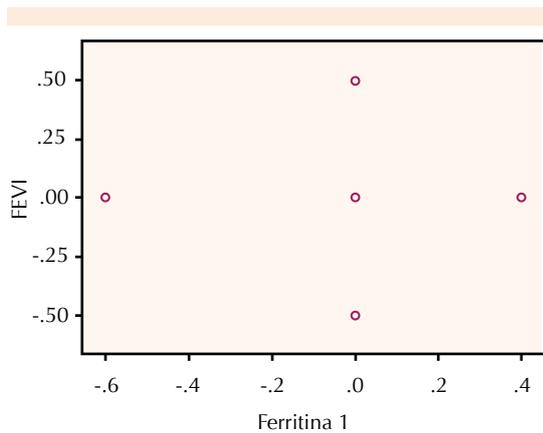


Figura 1. Regresión lineal que muestra la ausencia de significación estadística entre las concentraciones de ferritina al ingreso y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. $p=2.1$ IC (0.12-0.19).

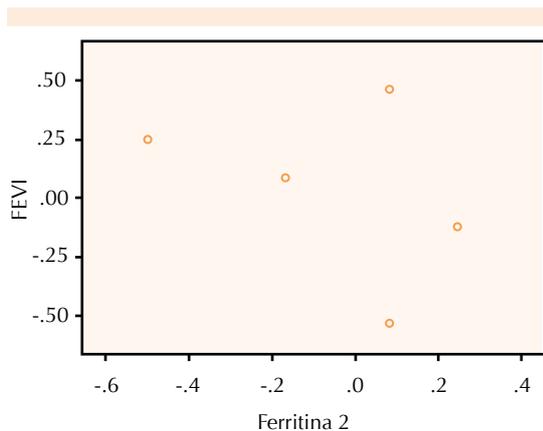


Figura 2. Regresión lineal que muestra la ausencia de significación entre la segunda determinación de ferritina y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. $p=1.8$ IC (0.32-0.41).

centraciones de enzimas cardiacas en relación con la FEVI con $p \leq 0.05$ IC (0.42-0.50).

DISCUSIÓN

Hasta el año 2000 otros siete estudios de cohortes reportaron resultados de la asociación

directa entre la ferritina sérica y el riesgo de cardiopatía.⁶⁻¹² Cinco de estos siete estudios^{7-10,12} no encontraron asociación entre la ferritina sérica y el riesgo de enfermedades del corazón, mientras que sólo dos estudios encontraron una asociación positiva significativa.^{6,11,13,14}

Hasta el año 2002 se publicaron nueve estudios de casos y controles en busca de una asociación entre la ferritina sérica y aterosclerosis o enfermedad arterial coronaria¹⁵⁻²³ y siete estudios de cohorte de la asociación entre la saturación de transferrina o sus componentes (es decir, suero, hierro o capacidad total de fijación del hierro) y el riesgo de enfermedad arterial coronaria.²⁴⁻³⁰ Sólo uno de los estudios de casos y controles que utilizó ferritina encontró una asociación significativa.¹⁸

En este estudio no encontramos una asociación significativa entre las concentraciones elevadas de ferritina y su asociación con enfermedad vascular tipo infarto agudo de miocardio.

En estudios realizados en población finlandesa en 1992, se observó que los sujetos con concentración de ferritina mayor o igual a 200 ng/mL tenían dos veces mayor riesgo de infarto agudo de miocardio que los individuos con concentraciones menores,³¹ pero no todos los estudios posteriores confirmaron este hallazgo.³²⁻³⁴

En 2003 Knuiman y su grupo³² y en 2009 Friedrich y colaboradores,³⁴ al estudiar prospectivamente más de 1,500 sujetos, no evidenciaron una asociación positiva entre el aumento de ferritina y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Otros autores observaron aumento del riesgo de aterosclerosis carotídea,³⁵⁻³⁶ enfermedad arterial periférica³⁷ y estenosis coronaria³⁸ en relación con el aumento de los depósitos de hierro.

En particular, Wolff y su grupo³⁵ informaron mayor riesgo de aterosclerosis por incremento

significativo de desviación estándar de ferritina en hombres, pero no en mujeres. De modo similar, Haidari y colaboradores³⁸ observaron que los hombres con mayores concentraciones de ferritina tenían mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que los que tenían concentraciones menores, mientras que en el grupo de mujeres no hubo incremento alguno. Posiblemente, y en coherencia con los estudios acerca de la eliminación, la asociación entre el exceso de hierro y el riesgo de enfermedad cardiovascular depende de la interacción con factores como la edad y el sexo.

Sin embargo, otros estudios reportaron correlaciones entre la concentración de ferritina y bioindicadores de inflamación, disfunción endotelial y aterosclerosis. La concentración de ferritina se asoció positivamente con la concentración de oxi-esteroles, LDL oxidadas, PCR, IL-6 y moléculas de adhesión celular.³⁹⁻⁴³ Más aún, se ha propuesto a la elevación de la concentración sérica de ferritina como un componente del síndrome de resistencia insulínica y como factor de riesgo de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.⁴⁴⁻⁴⁶

De hecho, estudios poblacionales describieron correlaciones positivas entre la ferritina y las concentraciones de glucosa en ayunas o el área bajo la curva de la prueba oral de tolerancia a la glucosa.⁴⁷

Diversos estudios evidenciaron la existencia de hierro en placas ateroscleróticas, más específicamente en macrófagos y células espumosas,⁴⁸⁻⁵⁰ tipos celulares con un papel clave en la progresión de las lesiones ateromatosas.^{51,52} Más aún, la concentración de hierro en las lesiones ateroscleróticas correlacionó con las concentraciones de colesterol de las placas,⁴⁸ con marcadores de oxidación de proteínas y de lípidos, con la severidad de las lesiones y con las concentraciones plasmáticas de ferritina.^{49,50}

El estudio de casos y controles descrito por Holey y su grupo en 2012 determinó que las concentraciones de ferritina mayores de 200 mcg/L se relacionaban estrecha e independientemente con el evento agudo de infarto agudo de miocardio.⁵³

A diferencia del estudio descrito por Holey, nosotros no encontramos relación significativa entre las concentraciones de ferritina y el evento agudo de infarto.

En su artículo publicado recientemente, Domínguez-Rodríguez y su grupo demostraron que las concentraciones de ferritina menores a las normales podrían indicar un mal pronóstico en un grupo de pacientes con infarto con elevación del segmento ST 30 días después del evento agudo.⁵⁴

En un estudio experimental, la inducción de la isquemia de miocardio a través de la oclusión coronaria en perros demostró desencadenar incrementos locales en las concentraciones de ferritina en el miocardio (aumento del contenido de ferritina en las muestras de tejidos) *in vivo* e *in vitro*, lo que sugiere que en el infarto la producción local de ferritina y, por tanto, la elevación de las concentraciones de la misma podrían servir como mecanismo protector local contra la lesión por isquemia-reperfusión,⁵⁵ por lo que podría considerarse molécula antiisquémica con aumentos compensatorios durante la isquemia miocárdica.

No se han establecido las concentraciones de hierro y ferritina para ser consideradas una molécula antiisquémica celular endógena, principalmente sobre la base de sus características antioxidantes y, por tanto, podrán sugerirse para ser un importante factor determinante de la carga isquémica miocárdica durante episodios de isquemia que indican su papel como guía terapéutica potencial para el ajuste del tratamiento antiisquémico en pacientes con estas características.



CONCLUSIONES

En nuestro estudio, las concentraciones de ferritina no fueron significativas en el infarto agudo de miocardio y tampoco tienen relación con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto agudo de miocardio.

Se requieren estudios con mayor número de pacientes para aseverar estas conclusiones; sin embargo, este estudio piloto pretende ser un referente en la investigación en este ramo.

Aún no se ha definido de manera fisiopatológica la relación entre estos posibles marcadores de inflamación y su progresión en la placa de aterosclerosis y, por consiguiente, factor de riesgo de infarto agudo de miocardio.

REFERENCIAS

1. Del Castillo Rueda A. Protocolo diagnóstico de las ferritinemias elevadas 2008;10:1299-1301.
2. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009;15:4617-4626.
3. Holay MP, Choudhary AA, Suryawanshi SD. Serum ferritin-a novel risk factor in acute myocardial infarction. *Indian Heart Journal* 2012;173-177.
4. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: The role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun* 2008;30:84-89.
5. Sempos CT, Looker AC, Gillum RE, McGee DL et al. Serum ferritin and death from all causes and cardiovascular disease: the NHANES II Mortality Study. *National Health and Nutrition Examination Study. Ann Epidemiol* 2000;10:441-448.
6. Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.
7. Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannesson GM, et al. Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:102-108.
8. Stampfer MJ, Grodstein F, Rosenberg I, Willett W, Hennekens C. A prospective study of plasma ferritin and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1993;87:688.
9. Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Palosuo T, et al. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. *Eur Heart J* 1994;15:1599-1603.
10. Frey GH, Krider DW. Serum ferritin and myocardial infarct. *West Virginia Medical J* 1994;90:13-15.
11. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberholzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997;96:3300-3307.
12. Aronow WS, Ahn C. Three-year follow-up shows no association of serum ferritin levels with incidence of new coronary events in 577 persons aged >62 years. *Am J Cardiol* 1996;78:678-679.
13. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;331:1159.
14. Toumainen TP, Punnonen K, Nyyssönen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;146:1461-1466.
15. Aronow WS. Serum ferritin is not a risk factor for coronary artery disease in men and women aged >62 years. *Am J Cardiol* 1993;72:347-348.
16. Solymoss BC, Marcil M, Gilfix BM, Gelinas F, et al. The place of ferritin among risk factors associated with coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 1994;5:231-235.
17. Rauramaa R, Vaisanen S, Mercuri M, Rankinen T, et al. Association of risk factors and body iron status to carotid atherosclerosis in middle-aged eastern Finnish men. *Eur Heart J* 1994;15:1020-1027.
18. Kiechl S, Aichner F, Gerstenbrand F, Egger G, et al. Body iron stores and presence of carotid atherosclerosis. Results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1625-1630.
19. Duthie GG, Beattie JAG, Arthur JR, Franklin M, et al. Blood antioxidants and indices of lipid peroxidation in subjects with stable angina. *Nutrition* 1994;10:313-316.
20. Rengstrom J, Tonrval P, Kallner A, Nilsson J, Hamsten A. Stored iron levels and myocardial infarction at a young age. *Atherosclerosis* 1994;106:123-125.
22. Moore M, Folsom AR, Barnes RW, Eckfeldt JH. No association between serum ferritin and asymptomatic carotid atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1995;141:719-723.
22. van der Schouw YT, Verbeek A, Ruijs J. ROC curves for the initial assessment of new diagnostic tests. *Family Practice* 1992;9:506-511.
23. Eichner JE, Qi H, Moorre WE, Schechter E. Iron measures in coronary angiography patients. *Atherosclerosis* 1998;136:241-245.
24. Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, Makuc DM. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;330:1119-1124.
25. Liao Y, Cooper RS, McGee DL. Iron status and coronary heart disease: Negative findings from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:704-712.
26. Baer DM, Tekawa IS, Hurley LB. Iron stores are not associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:2915-2918.

27. Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Sappanen R, Aromaa A. Body iron stores, dietary iron intake and coronary heart disease mortality. *J Intern Med* 1995;238:223-230.
28. Asperen IA van, Feskens EJM, Bowels CH, Kromhout D. Body iron stores and mortality due to cancer and ischemic heart disease: A 17-year follow-up study of elderly men and women. *Int J Epidemiol* 1995;24:665-670.
29. Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, Wigle DT. Serum iron and fatal acute myocardial infarction. *Epidemiology* 1994;5:243-246.
30. Corti MC, Guralnik JM, Salvie ME, Ferrucci L, et al. Serum iron level, coronary artery disease, and all cause mortality in older men and women. *Am J Cardiol* 1997;79:120-127.
31. Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.
32. Knuiam MW, Divitini ML, Olynyk JK, Cullen DJ, Bartholomew HC. Serum ferritin and cardiovascular disease: a 17-year follow-up study in Busselton, Western Australia. *Am J Epidemiol* 2003;158:144-149.
33. Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status: meta-analyses of prospective studies. *Circulation* 1999;99:852-854.
34. Friedrich N, Milman N, Volzke H, Linneberg A, Jorgensen T. Is serum ferritin within the reference range a risk predictor of cardiovascular disease? A population based, long-term study comprising 2874 subjects. *Br J Nutr* 2009;102:594-600.
35. Wolff B, Volzke H, Ludemann J, et al. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania (SHIP). *Stroke* 2004;35:453-457.
36. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1997;96:3300-3307.
37. Menke A, Fernandez-Real JM, Muntner P, Guallar E. The association of biomarkers of iron status with peripheral arterial disease in US adults. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:34.
38. Haidari M, Javadi E, Sanati A, Hajilooi M, Ghanbili J. Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. *Clin Chem* 2001;47:1666-1672.
39. Ikeda Y, Suehiro T, Yamanaka S, et al. Association between serum ferritin and circulating oxidized low-density lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2006;53:665-670.
40. Depalma RG, Hayes VW, Chow BK, et al. Ferritin levels, inflammatory biomarkers, and mortality in peripheral arterial disease: a substudy of the Iron (Fe) and Atherosclerosis Study (FeAST) Trial. *J Vasc Surg* 2010;51:1498-1503.
41. van Tits LJ, Jacobs EM, Swinkels DW, et al. Non-transferrin-bound iron is associated with plasma level of soluble intercellular adhesion molecule-1 but not with *in vivo* low-density lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 2007;194:272-278.
42. Tuomainen TP, Diczfalusy U, Kaikkonen J, Nyyssonen K, Salonen JT. Serum ferritin concentration is associated with plasma levels of cholesterol oxidation products in man. *Free Radic Biol Med* 2003;35:922-928.
43. Brouwers A, Langlois M, Delanghe J, et al. Oxidized low-density lipoprotein, iron stores, and haptoglobin polymorphism. *Atherosclerosis* 2004;176:189-195.
44. Brudevold R, Hole T, Hammerstrom J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS One* 2008;3:3547.
45. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:639-645.
46. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:62-68.
47. Tuomainen TP, Nyyssonen K, Salonen R, et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care* 1997;20:426-428.
48. Stadler N, Lindner RA, Davies MJ. Direct detection and quantification of transition metal ions in human atherosclerotic plaques: evidence for the presence of elevated levels of iron and copper. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:949-954.
49. Lapenna D, Pierdomenico SD, Ciofani G, et al. Association of body iron stores with low molecular weight iron and oxidant damage of human atherosclerotic plaques. *Free Radic Biol Med* 2007;42:492-498.
50. Stanley N, Stadler N, Woods AA, Bannon PG, Davies MJ. Concentrations of iron correlate with the extent of protein, but not lipid, oxidation in advanced human atherosclerotic lesions. *Free Radic Biol Med* 2006;40:1636-1643.
51. Yuan XM, Li W, Baird SK, Carlsson M, Melefos O. Secretion of ferritin by iron-laden macrophages and influence of lipoproteins. *Free Radic Res* 2004;38:1133-1142.
52. Li W, Ostblom M, Xu LH, et al. Cytocidal effects of atheromatous plaque components: the death zone revisited. *FASEB J* 2006;20:2281-2290.
53. Holay MP, Choudhary AA, Suryawanshi SD. Serum ferritin—a novel risk factor in acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2012;64:173-177.
54. Dominguez-Rodriguez A, Carrillo-Perez TM, Hernandez-Garcia C, Arroyo-Ucar E, et al. Serum ferritin and acute coronary syndrome: a strong prognostic factor? *Int J Cardiol* 2011;152:129-130.
55. Loncar R, Flesche CW, Deussen A. Myocardial ferritin content is closely related to the degree of ischaemia. *Acta Physiol Scand* 2004;180:21-28.



Errores de medicación en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE

Edgar del Rey-Pineda¹
Laura Olivia Estrada-Hernández²

¹ Pasante de la carrera de Químico-farmacobiólogo, Universidad Autónoma de México.

² Responsable Institucional de Farmacovigilancia, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

RESUMEN

Antecedentes: el farmacéutico juega un papel fundamental dentro del equipo interdisciplinario que atiende al paciente en la atención primaria y especializada, porque es el miembro del equipo de salud especialista en el manejo de los medicamentos. En los hospitales, los farmacéuticos tienen la disponibilidad de dar seguimiento al efecto que el tratamiento farmacológico tiene en el paciente y de analizar por completo el proceso de administración de los medicamentos a fin de identificar los llamados errores de medicación.

Objetivo: identificar, cuantificar y clasificar los errores de medicación encontrados en los expedientes clínicos de un grupo de pacientes atendidos en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

Material y método: estudio retrospectivo en el que se revisaron las prescripciones médicas realizadas durante 2012 y las que estaban disponibles correspondientes a 2013, que se encontraban en los expedientes de todos los pacientes que acudieron a consulta a la Unidad de Medicina Preventiva del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE del 2 de abril al 28 de junio de 2013.

Resultados: se identificaron 686 errores de medicación, 84.3% (578) encontrados en las prescripciones de hospitalización y 15.7% (108) en las de tratamiento ambulatorio. Los grupos de medicamentos implicados con más frecuencia en los errores de medicación fueron los antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos.

Conclusiones: es evidente la necesidad de la participación de profesionales sanitarios capacitados en el área de la farmacia hospitalaria que colaboren con los equipos de atención médica a fin de detectar, corregir y evitar los errores de medicación, reales o potenciales, que ocurren en la práctica diaria.

Palabra clave: farmacéutico, equipo interdisciplinario, errores de medicación.

Medication errors in patients attended at Regional Hospital Lic. Adolfo Lopez Mateos, ISSSTE

ABSTRACT

Background: Pharmacists play a fundamental role in multidisciplinary team that provides health care to patients, both primary and special-

Recibido: 24 de marzo 2014

Aceptado: 20 de agosto 2014

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

Este artículo debe citarse como

Del Rey-Pineda E, Estrada-Hernández LO. Errores de medicación en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Med Int Méx 2014;30:641-650.

ized care, since pharmacist specializes in drugs management. In hospitals, pharmacists are able to follow up pharmacotherapy outcomes, and analyzing the whole medication use process in order to identify medication errors.

Objective: To identify, quantify and classify medication errors found in medical records of a Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos, Mexico City.

Material and method: A retrospective study was performed reviewing medical prescriptions done during 2012 and those available of 2013, found in the files of all patients attending to consultation at Preventive Medicine Unit of Regional Hospital Lic. Adolfo Lopez Mateos, ISSSTE, from April 2 to June 28, 2013.

Results: We identified 686 medication errors, 84.3% (578) were found in hospitalization management and 15.7% (108) in outpatient management. Drugs classes mainly involved in medication errors were: antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensive drugs.

Conclusions: It is evident the need of participation of health professionals trained in the hospitalary pharmacy field who collaborate with the team of medical care in order to detect, correct and avoid the medication errors, real or potential, occurring in the daily practice.

Key words: pharmacist, multidisciplinary team, medication errors.

ANTECEDENTES

Con el desarrollo de nuevas tecnologías en el campo de la salud ha aumentado la esperanza y calidad de vida de la población; con ello también se han modificado las estrategias que los sistemas de salud han implementado para satisfacer las cambiantes necesidades de la sociedad, como la realización de campañas sanitarias y educativas enfocadas en las enfermedades de mayor morbilidad y mortalidad; a la par de este desarrollo se han diseñado nuevos y mejores fármacos para combatir las enfermedades de manera más eficaz,¹ mientras que la tendencia de la práctica asistencial ha evolucionado, de ser una práctica centrada en los conocimientos de la enfermedad y en los intereses del profesional (por encima de los intereses de la persona atendida), a una práctica en la que se incorpora la

perspectiva del paciente, pues éste es finalmente el que recibe los beneficios de cualquier proceso asistencial; de tal manera que las decisiones que se tomen respecto de una determinada intervención sanitaria deben estar guiadas por el juicio clínico basado en el mejor conocimiento científico disponible y atendiendo, siempre que sea posible, la voluntad expresada por el propio paciente.² Al ser los medicamentos parte importante de este proceso, el farmacéutico juega un papel fundamental dentro del equipo interdisciplinario que atiende al paciente, en la atención primaria y especializada, porque es el miembro del equipo de salud especialista en el manejo de éstos.³

El informe de la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud de Estados



Unidos (*Agency for Healthcare Research and Quality*)⁴ menciona en sus prácticas de seguridad en relación con los profesionales implicados en el manejo de medicamentos que los farmacéuticos deben participar activamente en el proceso de medicamentos, incluyendo, como mínimo, la interpretación y validación de las prescripciones, la preparación, dispensación y administración de los medicamentos y el seguimiento de los resultados que éstos tengan en los pacientes, con el objetivo final de mejorar su calidad de vida⁵ y conseguir el tratamiento farmacológico apropiado, eficaz, seguro y económico, evitando así que la administración inadecuada de los medicamentos tenga repercusiones negativas para el paciente y la sociedad; es decir, que contribuyan a la morbilidad y mortalidad relacionadas con la administración de medicamentos,^{6,7} lo que es reflejo de manifestaciones clínicas de problemas no resueltos relacionados con los medicamentos, mismos que pueden prevenirse y están relacionados con el fracaso de la terapéutica, conducen a visitas a la consulta médica o ingresos hospitalarios, causando elevación de los costos para el paciente y el hospital; asimismo, tienen gran prevalencia y, si no se detectan y resuelven oportunamente, pueden causar la muerte, por lo que son un problema de salud pública.^{8,9}

Por ello, la profesión del farmacéutico ha evolucionado enfocándose en estos problemas, cambiando sus actividades, antes orientadas al medicamento, a estar orientadas al paciente, constituyendo el desarrollo de una nueva actividad; la atención farmacéutica, misma que quedó definida en el artículo de 1990 *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care*, donde se conjuntan los puntos de vista de Hepler respecto del problema de la mala administración de medicamentos y las ideas para la resolución del problema propuestas por Strand, Cipolle y Morley, como: la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la

calidad de vida del paciente.^{7,8} En países como España, la atención farmacéutica se ha logrado incorporar al ámbito hospitalario, convirtiéndose en uno de los principales instrumentos de integración de los especialistas farmacéuticos en los servicios clínicos. La adecuación de los principios de la atención farmacéutica en el contexto hospitalario se conoce como farmacia hospitalaria.¹⁰

En los hospitales, los farmacéuticos tienen la disponibilidad no sólo de dar seguimiento al efecto que el tratamiento farmacológico tiene en el paciente, sino también de analizar por completo el proceso de administración de los medicamentos (Figura 1) a fin de identificar los errores que ocurran en éste, los llamados errores de medicación.³

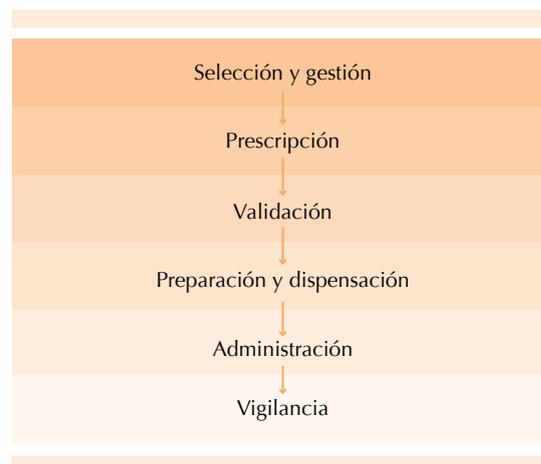


Figura 1. Proceso de administración de los medicamentos.

En 1989, un panel de expertos convocados por la Comisión Conjunta en Acreditación de Organización de Atención a la Salud (*Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*) definió el sistema de administración de los medicamentos como: conjunto de procesos interrelacionados cuyo objetivo común es la administración de los medicamentos de

manera segura, efectiva, apropiada y eficiente. El panel de expertos identificó inicialmente cuatro procesos como integrantes de ese sistema en el ámbito hospitalario, que posteriormente se ampliaron a cinco: selección, prescripción, preparación y dispensación, administración y seguimiento.^{1,2} En la actualidad suele considerarse un sexto proceso: la revisión y validación de la prescripción por el farmacéutico. En esencia, el primer proceso consiste en la selección de los medicamentos a disponer en el hospital, realizada por un equipo multidisciplinario. Le sigue el estudio del paciente y la prescripción por parte del médico del tratamiento farmacológico necesario. A continuación, el farmacéutico valida la prescripción médica, posteriormente, los medicamentos se administran por la enfermera y, por último, se vigila la respuesta del paciente al tratamiento con el fin de controlar los efectos deseados y las posibles reacciones inesperadas al tratamiento. Aunque cada proceso suele ser competencia de un profesional sanitario específico, en muchos de ellos suelen intervenir varias personas (médicos, farmacéuticos, enfermeras, auxiliares, administrativos, celadores, pacientes, etc.), según la organización y los procedimientos de trabajo de cada institución. El funcionamiento global del sistema dependerá, por tanto, de todos y cada uno de estos profesionales y de su capacidad de coordinación y de trabajo en equipo.^{1,3,4}

El concepto de errores de medicación lo definió en 1995 el Consejo Coordinador Nacional para el Reporte y Prevención de Errores de Medicación de Estados Unidos (*National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*) como: cualquier incidente prevenible que puede causar daño en el paciente o dar lugar a la administración inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios, del paciente o consumidor;¹¹ estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, los productos, los procedimientos o los sistemas.³

La definición proporcionada expresa el carácter prevenible de los errores de medicación y el hecho de que suponen cualquier fallo que se produce en alguna parte del proceso; asimismo, además de los errores de medicación, el papel del farmacéutico incluye la identificación, resolución y prevención de los acontecimientos adversos por medicamentos, definidos como: cualquier daño grave o leve, causado por el uso terapéutico (incluida la falta de administración). La acción que adopta un farmacéutico para prevenir o resolver un error de medicación o acontecimiento adverso por medicamentos se conoce como intervención farmacéutica (IF). Los acontecimientos adversos por medicamentos se clasifican en prevenibles, cuando son causados por un error de medicación, y en no prevenibles, cuando se producen a pesar de la administración apropiada del medicamento, conocidas como reacciones adversas a medicamentos (Figura 2),¹² que son el ámbito de competencia de la farmacovigilancia.

El objetivo de este trabajo fue identificar, cuantificar y clasificar los errores de medicación encontrados en los expedientes clínicos, de acuerdo con la clasificación actualizada propuesta por Ruiz-Jarabo en 2000 que considera el tipo de error, de un grupo de pacientes atendidos en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE. Aunque esa propuesta incluye la clasificación de los errores de medicación por consecuencia y por causa, entre otras, para los fines de este trabajo sólo se consideró la clasificación por tipo (Cuadro 1).

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se revisaron las prescripciones médicas realizadas durante 2012 y las que estaban disponibles correspondientes a 2013, que se encontraban en los expedientes de todos los pacientes que acudieron a consulta a la Unidad de Medicina Preventiva del Hospital

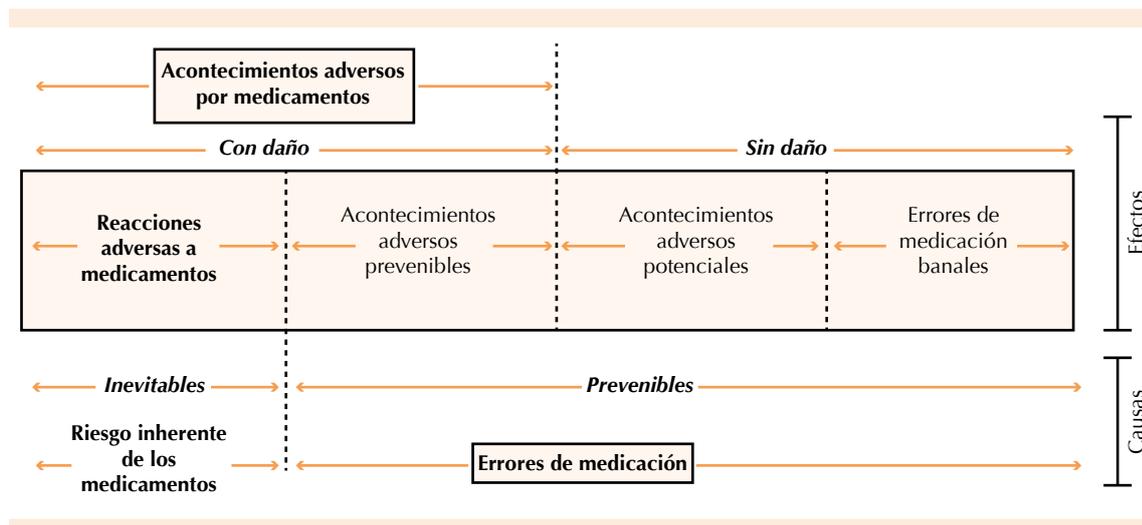


Figura 2. Relación entre acontecimientos adversos por medicamentos y errores de medicación (tomada de la referencia 12).

Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE en el periodo del 2 de abril al 28 de junio de 2013; éste fue el único criterio de inclusión. Los datos se registraron en una base de datos de Excel en la que se identificó a cada paciente por nombre, diagnósticos, análisis clínicos relevantes si se disponía de ellos, prescripciones fechadas con nombre genérico del fármaco, dosis, vía y frecuencia de administración, considerando la información contenida en las hojas de prescripciones médicas, las notas de seguimiento y evolución y las hojas de enfermería. Luego de recopilar los datos, se realizó el análisis de cada prescripción con apoyo de recursos electrónicos (www.drugs.com, www.medscape.com, Epocrates, www.globalrph.com) y bibliográficos. La categorización del tipo de error de medicación encontrado en las prescripciones se realizó con base en la actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo. En el caso de los errores de medicación correspondientes a interacciones fármaco-fármaco sólo se tomaron en cuenta las que, de acuerdo con las calculadoras de interacciones (*Interaction Drug Checker*) de los recursos electrónicos, tuvieran relevancia clínica de acuerdo con las

probabilidades de ocurrencia y su gravedad; además de que se incluyeron en estos errores las incompatibilidades.

RESULTADOS

Se analizaron 498 prescripciones, pertenecientes a 102 pacientes, con un promedio de cinco prescripciones por paciente (límites: 2 y 18 prescripciones); el promedio de edad fue de 55.7 años (límites: 24 y 82 años). De todas las prescripciones, 68.6% (342) se hizo durante la hospitalización de los pacientes y 31.4% (156) se realizó durante el tratamiento ambulatorio. Se identificaron 686 errores de medicación (Figura 3), 84.3% (578) en las prescripciones de hospitalización y 15.7% (108) en el tratamiento ambulatorio.

Lo anterior corresponde a 1.7 errores de medicación por cada prescripción indicada en pacientes hospitalizados y 0.69 errores de medición por prescripción en pacientes ambulatorios; asimismo, se encontraron 1.4 errores de manera general por cada prescripción realizada (Figura 4). La frecuencia con que los diferentes grupos

Cuadro 1. Actualización de la clasificación de Ruiz-Jarabo de errores de medicación por tipo

<p>1. Medicamentos erróneos No indicado o apropiado para el diagnóstico Alergia previa o efecto adverso similar Medicamento inapropiado para el paciente por situación clínica Medicamento contraindicado Interacción fármaco-fármaco Interacción medicamento-alimento Duplicidad terapéutica Medicamento innecesario Administración de medicamento diferente al prescrito</p> <p>2. Omisión de dosis o de medicamento Falta de prescripción de un medicamento necesario Omisión de transcripción Omisión de dispensación Omisión en la administración</p> <p>3. Dosis incorrecta Dosis mayor Dosis menor Dosis adicional</p> <p>4. Frecuencia de administración errónea</p> <p>5. Forma farmacéutica errónea</p> <p>6. Error en el almacenamiento</p> <p>7. Error de preparación, manipulación o acondicionamiento</p> <p>8. Técnica de administración incorrecta</p> <p>9. Vía de administración errónea</p> <p>10. Velocidad de administración errónea</p> <p>11. Hora de administración errónea</p> <p>12. Paciente equivocado</p> <p>13. Duración del tratamiento incorrecta Duración mayor Duración menor</p> <p>14. Vigilancia insuficiente del tratamiento Falta de revisión clínica Falta de controles analíticos</p> <p>15. Medicamento deteriorado</p> <p>16. Falta de apego</p> <p>17. Otros</p> <p>18. No aplica</p>

de fármacos estuvieron implicados en los errores de medicación se muestra en la Figura 5, donde se observa que en cerca de 80% de los errores estuvieron implicados únicamente tres grupos de fármacos: antiinflamatorios no esteroides, antibióticos y antihipertensivos.

Los errores de medicación son consecuencias inherentes a la práctica médica; su prevalencia, causas y consecuencias se han descrito en gran

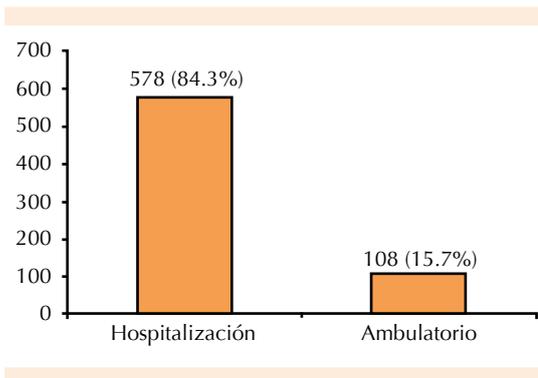


Figura 3. Frecuencia de errores de medicación en el ámbito hospitalario y ambulatorio.

número de publicaciones de países que tienen un sistema de farmacia hospitalaria establecido. En estas publicaciones se hace evidente que la detección, corrección y prevención de los errores de medicación son fundamentales para ofrecer mejor calidad de atención sanitaria. Aún no existen estadísticas que muestren el escenario que se vive en los hospitales mexicanos.

En este estudio se encontró que, en promedio, existe cuando menos un error de medicación por cada prescripción de medicamentos en el contexto hospitalario, en el tratamiento ambulatorio se observaron en menor grado. Asimismo, los pacientes hospitalizados generalmente reciben un elevado número de medicamentos (polifarmacia), lo que aumenta las probabilidades de ocurrencia de interacciones fármaco-fármaco; por otro lado, las sospechas diagnósticas varían con amplio margen cuando el paciente está hospitalizado, no así en los pacientes ambulatorios, que tienen un diagnóstico establecido con anterioridad y, generalmente, las prescripciones no se ven modificadas en cuanto a número de medicamentos y posología.

El error de medicación más frecuente correspondió a las interacciones medicamentosas; esto responde al elevado número de medicamentos que se prescriben. Si bien es cierto que

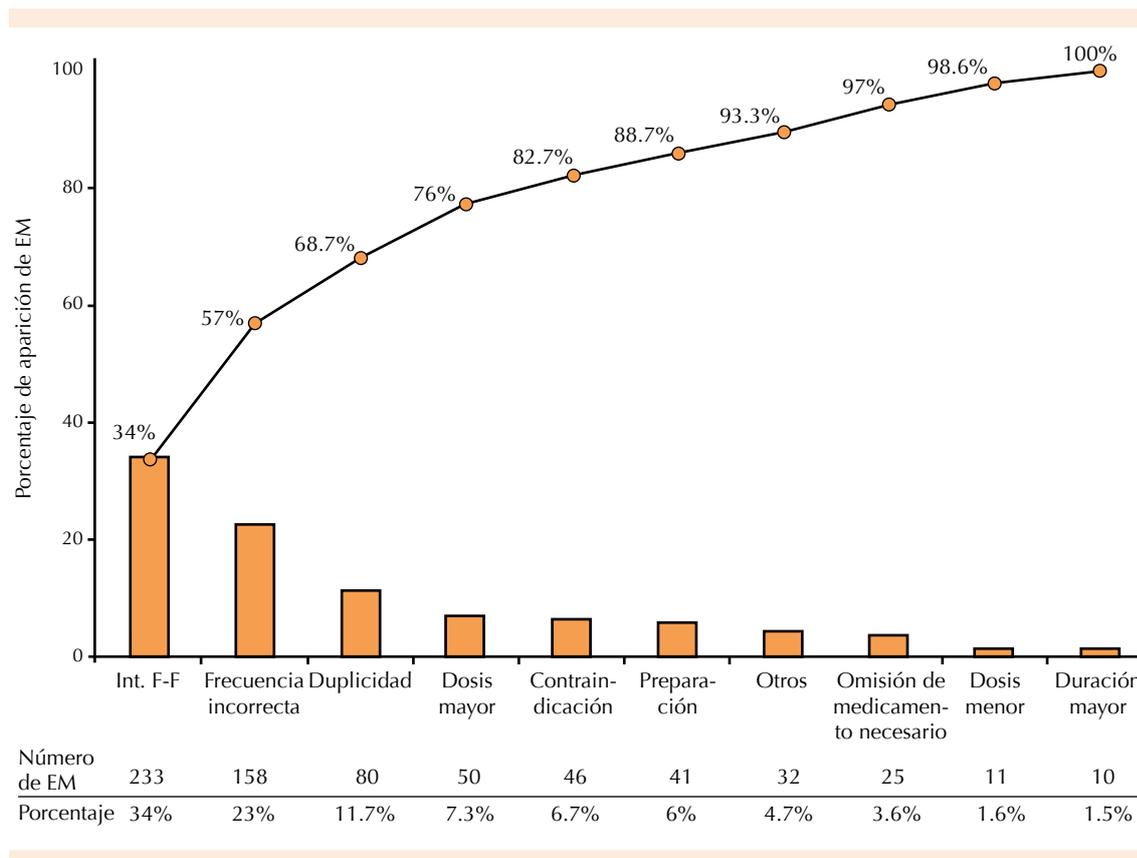


Figura 4. Frecuencia de errores de medicación. EM: errores de medicación; Int F-F: interacción fármaco-fármaco.

en muchos casos la polifarmacia está justificada por la heterogeneidad de padecimientos que aquejan a un mismo paciente, cuando se habla de polifarmacia debe optimizarse el tratamiento farmacológico, de manera que se alcance la mayor seguridad, eficacia y relación costo-beneficio. Al respecto, se encontraron 79 errores de medicación que correspondieron a 21 interacciones severas que exigían la administración alternativa de alguno de los fármacos implicados y que podría llegar a tener diversas consecuencias en la salud del paciente. Las interacciones moderadas, severas o contraindicadas constituyen una causa importante de morbilidad e, incluso, de mortalidad;¹³ sin embargo, sus consecuencias son fuertemente susceptibles

de ser confundidas como parte de la evolución natural de un determinado padecimiento, por lo que el personal médico con frecuencia les resta importancia.¹⁴ El hecho de que dos medicamentos tengan una interacción conocida y reportada con anterioridad no indica que necesariamente ésta ocurra en un paciente que recibe ambos medicamentos de manera concomitante, porque el efecto de una interacción dada está influido por factores como el tiempo de administración conjunta de ambos medicamentos, la administración de otros medicamentos que potencien o disminuyan su acción, un padecimiento subyacente y la idiosincrasia del individuo.^{1,2,13} Por ello, cualquier alteración observada en un paciente no debe atribuirse de manera absoluta

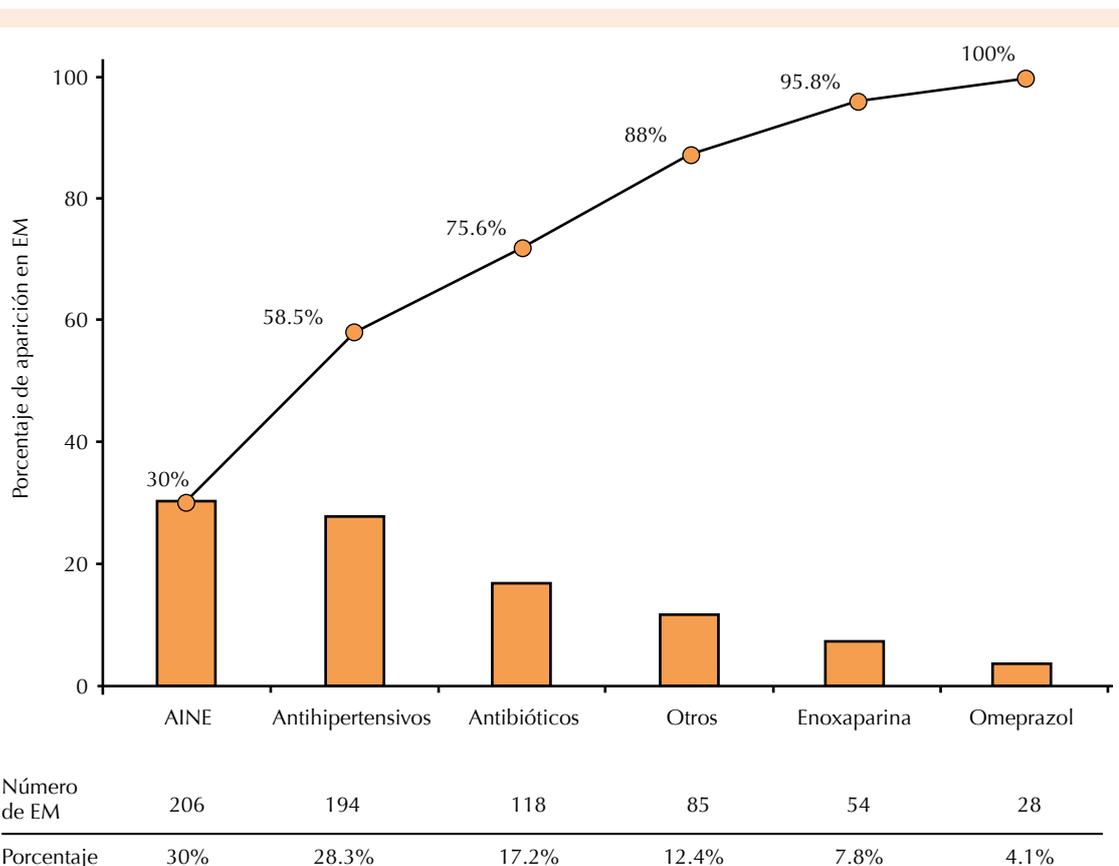


Figura 5. Grupos de fármacos implicados en los errores de medicación. EM: errores de medicación; AINE: antiinflamatorios no esteroides.

al resultado de una interacción farmacológica, sino que, al igual que sucede con las reacciones adversas a medicamentos, se debe asignar una categoría probabilística con base en la evidencia disponible. Al tratarse del error de medicación más frecuente, se evidencia que éste es uno de los puntos en los que deben incidir preferentemente las acciones del personal farmacéutico para minimizar los riesgos asociados con la medicación.

Se identificó un caso de incompatibilidad, correspondiente a la precipitación *in vivo* que sigue a la administración del fármaco y otra sustancia,

que fue el caso del antibiótico ceftriaxona, que precipita intravascularmente cuando al paciente se le infunden soluciones que contengan calcio, como la solución Hartmann o el gluconato de calcio. Aunque en este último caso aún existe controversia debido a que no existen casos de precipitación de ceftriaxona en adultos, un comunicado de la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos de 2007 sugiere evitar la administración de este antibiótico con otros compuestos que contengan calcio, con base en que la incompatibilidad es teóricamente posible,¹⁵ por lo que se consideró para este estudio; en el expediente no se encontró información



que indicara si ocurrió algún incidente debido a esta incompatibilidad.

Los grupos de medicamentos implicados con más frecuencia en errores de medicación fueron los antibióticos, analgésicos antiinflamatorios no esteroides y antihipertensivos, mismos que se prescribieron con más frecuencia; esto resulta particularmente importante en el caso de los antibióticos y analgésicos no esteroides, que en México pueden adquirirse con relativa facilidad y que con frecuencia se prescriben sin la evaluación apropiada de la enfermedad del paciente, y cuya administración inadecuada puede traer serias consecuencias para la salud de los pacientes y la sociedad, como gastritis, daño hepático y renal en el caso de los analgésicos no esteroides y resistencia bacteriana emergente en el caso de los antibióticos.

Las limitaciones principales de este estudio son que la información provino únicamente de los expedientes médicos, por lo que no fue posible establecer las consecuencias que éstos tuvieron en los pacientes, porque esos eventos pocas veces se identifican y, en menor medida, se registran. Asimismo, la información vertida en los expedientes no permitió reconocer en todos los casos los errores de medicación acontecidos en otras etapas del proceso de administración de medicamentos, como en la dispensación, almacenamiento, selección y vigilancia, por lo que el panorama de errores de medicación que se comunica se limita únicamente a unos pocos tipos de errores. La observación prospectiva de todas las etapas del proceso de medicamentos arrojaría, presumiblemente, resultados distintos a los comunicados en este estudio.

Asimismo, las consecuencias de los errores de medicación no necesariamente se ven reflejadas en la salud del paciente, también tienen consecuencias económicas que repercuten en los presupuestos de los hospitales y los progra-

mas de salud. La prolongación de la estancia intrahospitalaria de un paciente que ha sufrido un evento adverso derivado de la administración inadecuada de un medicamento consume recursos humanos y materiales. El gasto en medicamentos administrados para revertir el efecto de otro medicamento mal prescrito también es una situación que afecta directamente al presupuesto de los hospitales.

CONCLUSIONES

Es evidente la necesidad de la participación de profesionales sanitarios capacitados en el área de la farmacia hospitalaria que colaboren con los equipos de atención médica a fin de detectar, corregir y evitar los errores de medicación, reales o potenciales que ocurren en la práctica diaria. En países como España y Estados Unidos, que tienen servicios de salud en los que profesionales farmacéuticos tienen una presencia importante, se han obtenido resultados favorables en la calidad de la asistencia sanitaria otorgada a los pacientes.

REFERENCIAS

1. Faus MJ. Atención farmacéutica como respuesta a una necesidad social. *Ars Pharmaceutica* 2000;41:137-143.
2. Faus MJ, Amariles P, Martínez F. Atención farmacéutica: conceptos, procesos y casos prácticos. Madrid: Ergon, 2008;11-25, 89-103.
3. Torres A. Errores de medicación: función del farmacéutico. *Rev Cubana Farm* 2005;39.
4. Gómez de Salazar ME, Domínguez-Gil Hurlé, PJ Moreno Alvarez. Seguridad de medicamentos. Prevención de errores de medicación. *Farm Hosp* 2002;26:250-254.
5. Peiró S. Atención farmacéutica en el entorno hospitalario: la hora de las decisiones. *Farm Hosp* 2006;30:325-327.
6. Carrera H. Estructuras de soporte en la toma de decisiones farmacoterapéuticas: el farmacéutico. (Consultado el 02 de febrero de 2014) Recuperado de http://www.sefh.es/revistas/vol19/n3/169_173.PDF
7. Cipolle R, Strand L, Morley P. *Pharmaceutical care practice*. McGraw-Hill Interamericana, 1998;67-70.
8. Hepler C, Strand L. Oportunidades y responsabilidades en la atención farmacéutica. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:533-543.

9. Baena I. Problemas relacionados con los medicamentos como causa de consulta en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (Tesis Doctoral). Madrid, 2004.
10. Tulip S, Campbell D. Evaluating pharmaceutical care in hospital. *Hospital Pharmacist* 2001;8:275-279.
11. Consultado el 24 de enero de 2014. Recuperado de http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf
12. Grupo Ruiz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farm Hosp* 2003;27:137-149.
13. Borges L, Vazquez P, et al. Interacciones medicamentosas. *Acta Farm Bonaerense* 2002;21:139-148.
14. Florez J. Farmacología humana. 4ª ed. España: Masson, 2004.
15. Information for Healthcare Professionals: Ceftriaxone (marketed as Rocephin and generics). Consultado el 4 de febrero de 2014. Recuperado de: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm084263.htm>



El efecto del hipotiroidismo en el hígado graso no alcohólico

RESUMEN

Antecedentes: el efecto de los trastornos funcionales tiroideos en la patogénesis del hígado graso no alcohólico aún no está completamente definido. Las hormonas tiroideas juegan un papel fundamental en el metabolismo lipídico, el hipotiroidismo causa dislipidemia; asimismo, se ha asociado con el síndrome metabólico y, por tanto, podría tener un papel esencial en la patogénesis del hígado graso no alcohólico.

Objetivo: conocer la prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con hipotiroidismo.

Material y método: estudio de casos y controles en el que se revisaron los expedientes de los pacientes del Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento de Médica Sur con valoración médica preventiva durante 2012; los pacientes se categorizaron de acuerdo con su estado de hipotiroidismo. Se realizó ultrasonido de abdomen superior para establecer la existencia de hígado graso y se calculó el grado de fibrosis utilizando el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Resultados: la esteatosis hepática se asoció con hipotiroidismo independientemente de si éste era subclínico o manifiesto, afectó a 62% de los sujetos con hipotiroidismo vs 52% de los eutiroideos. La asociación de hipotiroidismo con la esteatosis leve fue significativa: 51% de los hipotiroideos vs 31% de los eutiroideos ($p=0.0180$) e incluso mayor en los infrasustituídos (62%, $p = 0.0253$).

Conclusiones: el hipotiroidismo puede predecir un grado leve de esteatosis, independientemente de otros factores del síndrome metabólico. El estudio sugiere al hipotiroidismo como factor de riesgo independiente de esteatosis hepática.

Palabras clave: hígado graso no alcohólico, hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico, esteatosis hepática, dislipidemia.

Alejandra Correa-Morales
Jimena Mancera-Sánchez
Ylse Gutiérrez-Grobe
Misael Uribe-Esquivel
Norberto Carlos Chávez-Tapia
Martha Helena Ramos-Ostos
José Casiano Pérez-Jáuregui

Servicio de Enfermedades Digestivas, Fundación
Clínica Médica Sur, México, DF.

The effect of hypothyroidism on non-alcoholic fatty liver disease

ABSTRACT

Background: The role of thyroid functional disorders in non-alcoholic fatty liver disease has not been completely defined. Thyroid hormones play a fundamental role in the metabolism of lipids. Hypothyroidism causes hypercholesterolemia, and has been associated with metabolic syndrome, for this reason, it could have an essential role in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease.

Recibido: 16 de junio 2014

Aceptado: 23 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia
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

Correa-Morales A, Mancera-Sánchez J, Gutiérrez-Grobe Y, Uribe-Esquivel M y col. El efecto del hipotiroidismo en el hígado graso no alcohólico. Med Int Méx 2014;30:660-666.



Objective: To find the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypothyroidism.

Material and method: A case-control study was made, in which we reviewed patient's files who had a medical preventive exam in the Diagnostic and Treatment Integral Center of Medica Sur, Mexico City, during 2012; taking as cases patients with hypothyroidism in its entire spectrum. Upper abdominal ultrasonography was used to establish the presence of fatty liver and the degree of fibrosis was calculated using the non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score.

Results: Fatty liver disease was associated with hypothyroidism independently of whether it was in a subclinical or manifested form; it was present in a 62% in patients with hypothyroidism vs 52% in those with euthyroidism. The association between hypothyroidism and mild steatosis was significant: 51% of hypothyroid patients vs 31% of euthyroid patients ($p=0.0180$), and even higher for the under substituted subjects (62%, $p=0.0253$).

Conclusion: Hypothyroidism can predict a mild degree of steatosis, independently of other components of the metabolic syndrome. The study strongly suggests hypothyroidism as an independent risk factor for liver steatosis since it took place in a healthy population with similar, determinant metabolic components of non-alcoholic fatty liver disease in all groups.

Key words: non-alcoholic fatty liver, hypothyroidism, sub-clinic hypothyroidism, liver steatosis, dislipidemia.

ANTECEDENTES

La relación entre la glándula tiroides y el hígado graso no alcohólico tiene sus primeras descripciones en 1900, cuando von Noorden reconoció una probable interrelación de ambos órganos. Por una parte, el hipotiroidismo es una enfermedad relativamente común, que afecta a 0.1-2% de la población general de acuerdo con estudios epidemiológicos y se estima que alrededor de 13 millones de estadounidenses tienen hipotiroidismo no diagnosticado.¹ Asimismo, a pesar de que hacen falta más estudios epidemiológicos, el hígado graso no alcohólico es la enfermedad hepática más común en el mundo, su prevalencia se estima de 2.8 a 30% en diversos estudios epidemiológicos y afecta a población de cual-

quier edad.² Esta enfermedad es el componente hepático del síndrome metabólico, que incluye la resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial sistémica.

El hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo independiente de hipercolesterolemia y aterosclerosis y se asocia con aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y de la mortalidad relacionada con estos eventos.³ Asimismo, los eventos cardiovasculares relacionados con aterosclerosis son causa mayor de morbilidad y mortalidad. Los cambios en el endotelio son propiciados por un estado proinflamatorio inducido por los componentes del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina, dislipidemia y obesidad; asimismo, diversos estudios han

demostrado la relación entre hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico y aterosclerosis.⁴

Debido a la importancia de la glándula tiroides en el metabolismo celular, la homeostasia energética, la regulación del peso, la adipogénesis y el metabolismo de lípidos y carbohidratos, se sugiere que las alteraciones en su función pueden tener algún efecto en la acumulación de grasa en el hígado y, en consecuencia, participar en la patogénesis del hígado graso no alcohólico; sin embargo, hacen falta estudios para conocer el papel de los trastornos de la función tiroidea y su asociación con el hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica.⁵

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia del hígado graso no alcohólico en pacientes con hipotiroidismo subclínico y en los que reciben tratamiento, pero están infrasustituídos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles en el que se revisaron los expedientes de pacientes que de enero a diciembre de 2012 acudieron al Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDYT) del Hospital Médica Sur para realizarse una revisión médica, que incluyó exámenes generales de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea completa con pruebas de función hepática, perfil lipídico, proteína C reactiva (PCR), hemoglobina glucosilada, además de pruebas de función tiroidea, ultrasonido de abdomen superior y prueba de ELISA como tamizaje del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa y exploración física general. Se obtuvieron datos antropométricos, peso, talla y se calculó el índice de masa corporal, índices de adiposidad central, como el de cintura-cadera (ICC) y el porcentaje de grasa corporal mediante impedancia eléctrica. Se realizó ultrasonido de abdomen superior para establecer la existencia

de hígado graso. Se calculó el grado de fibrosis utilizando el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica.⁶

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, de uno y otro sexo, que tuvieran un consumo de alcohol menor de 20 g al día en mujeres y de 30 g al día en hombres para establecer el criterio de origen no alcohólico. Se excluyeron los pacientes que tuvieran consumo de medicamentos esteatogénicos (metotrexato, esteroides, amiodarona, ácido valproico) o evidencia de enfermedad crónica de origen viral o colestásica.

Se consideraron casos los pacientes con hipotiroidismo en todo su espectro, desde el hipotiroidismo subclínico al hipotiroidismo franco, con o sin sustitución hormonal. Se analizó cada alteración tiroidea y los pacientes se dividieron en los siguientes grupos: 1) hipotiroidismo subclínico e 2) hipotiroidismo franco, ya conocidos o diagnosticados en el momento del estudio; a los que recibían tratamiento con hormona tiroidea se les separó en los que estaban: 3) infrasustituídos, 4) adecuadamente sustituídos o 5) sobresustituídos en las pruebas obtenidas en el momento del estudio. En cada grupo se evaluó la existencia de hígado graso no alcohólico mediante ultrasonido hepático. Los pacientes con algún grado de hipotiroidismo se compararon con pacientes eutiroideos y con los que estaban adecuadamente sustituídos.

Se calculó el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica, que es un sistema no invasivo de puntuación basado en diferentes parámetros de laboratorio que ayuda a estimar la cantidad de fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico. Se calculó con la siguiente fórmula: $-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{intolerancia a la glucosa-diabetes (sí = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{relación AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquetas (x10}^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dL)}$.



Las variables continuas se describen utilizando medias y desviación estándar. La comparación de medias se realizó con t de Student. Las variables categóricas se describen con número (n) y porcentaje, se compararon por medio de χ^2 y prueba exacta de Fisher. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron 145 pacientes, de los que 79 eran eutiroideos y 66 hipotiroideos en todo el aspecto clínico. De acuerdo con los resultados del perfil tiroideo, siete pacientes tenían hipotiroidismo subclínico. En cuanto a la sustitución hormonal, 30 pacientes estaban bien sustituidos, 20 pacientes sobresustituidos y 16 pacientes infrasustituidos.

Se encontró una prevalencia global de esteatosis hepática de 56%, con predominio de la esteatosis leve. A la mayoría (74.1%) se le catalogó sin fibrosis por medio del puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica y 25% tuvo hipertransaminasemia. Los pacientes con adecuada sustitución de hormona tiroidea característicamente tuvieron concentraciones menores de aspartato aminotransferasa (AST) respecto del grupo eutiroideo, sin superar el intervalo considerado dentro de la normalidad.

La esteatosis hepática se asoció con hipotiroidismo, independientemente de si éste era subclínico o manifiesto, estuvo presente en 62% de los pacientes con hipotiroidismo vs 52% de los eutiroideos, aunque no alcanzó significación estadística. La asociación con la esteatosis leve sí fue significativa, 51% de los hipotiroideos vs 31% de eutiroideos ($p=0.0180$) e incluso mayor para los infrasustituidos (62%, $p=0.02$). El grado de hipotiroidismo puede predecir un grado leve de esteatosis, independientemente de otros factores del síndrome metabólico.

Asimismo, se encontró que el hipotiroidismo se asocia con riesgo bajo de fibrosis hepática medida con el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica, con significación estadística. El 35% de los pacientes hipotiroideos tiene riesgo indeterminado de fibrosis vs 16% de los eutiroideos ($p=0.01$).

La esteatosis afectó a 75% de los pacientes infrasustituidos. La mayoría (62%) tenía esteatosis leve comparada con los eutiroideos (31%, $p=0.02$), con menor riesgo de fibrosis sin tener significación estadística (Cuadro 1).

Asimismo, 80% de los pacientes sobresustituidos tuvieron esteatosis hepática, leve en la mayoría de los casos, contra 43% de los pacientes con sustitución adecuada ($p=0.01$). La mayoría de los pacientes con esta alteración tiroidea tenían riesgo bajo de fibrosis hepática por hígado graso no alcohólico; sin embargo, no se puede subestimar la gran cantidad de pacientes en riesgo indeterminado, esto con un valor estadístico significativo (Cuadro 2).

Respecto de los pacientes con hipotiroidismo subclínico comparados con los eutiroideos, se encontraron similitudes en el comportamiento de la enfermedad. Entre las diferencias significativas encontradas destacan: mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso y concentraciones significativamente más elevadas de colesterol total y colesterol LDL en los pacientes con hipotiroidismo subclínico. No se encontraron diferencias en cuanto a la esteatosis y el riesgo de fibrosis en estos pacientes (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

El hallazgo principal de este estudio es la asociación del hígado graso no alcohólico con el hipotiroidismo como factor independiente, su existencia sugiere mayor riesgo de esteatosis en un grado leve, con riesgo de fibrosis bajo o indeterminado.

Cuadro 1. Marcadores de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes con hipotiroidismo e hipotiroidismo infrasustituídos, comparados con sujetos con eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79 (%)	Hipotiroidismo n=66 (%)	Valor p	Infrasustitución n=16 (%)	Valor p
Ultrasonido hepático					
Esteatosis hepática	41 (51.8)	41 (62.1)	0.2417	12 (75)	0.1052
Leve	25 (31.6)	34 (51.5)	0.0180	10 (62.5)	0.0253
Moderada	16 (20.2)	7 (10.6)	0.1700	2 (12.5)	0.7283
Puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica					
Sin fibrosis	65 (82.2)	43 (65.1)	0.0222	11 (68.7)	0.3010
Indeterminado	13 (16.4)	23 (34.8)	0.0126	5 (31.2)	0.1766
Fibrosis	1 (1.2)	0	1	0	1
Hipertransaminasemia	14 (17.7)	6 (9)	0.1533	1 (6.25)	0.4532

Cuadro 2. Marcadores de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes con hipotiroidismo adecuadamente sustituido y sobresustituido comparados con sujetos con eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79 (%)	Sustitución adecuada n=30 (%)	Valor p	Sobresustitución n=20 (%)	Valor p
Ultrasonido hepático					
Esteatosis hepática	41 (51.8)	13 (43.3)	0.5211	16 (80)	0.0252
Leve	25 (31.6)	10 (33.3)	1.000	14 (70)	0.0039
Moderada	16 (20.2)	3 (19)	0.2665	2 (10)	0.5158
Puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica					
Sin fibrosis	65 (82.2)	20 (66.6)	0.1185	12 (60)	0.0666
Indeterminado	13 (16.4)	10 (33.3)	0.0676	8 (40)	0.0318
Fibrosis	1 (1.2)	0	1	0	1
Hipertransaminasemia	14 (17.7)	3 (10)	0.3903	2 (10)	0.5144

Liangpunsakul⁷ sugirió la asociación del hipotiroidismo con hígado grasoso no alcohólico; sin embargo, este estudio tuvo como limitaciones una muestra muy pequeña y no incluyó pruebas de función tiroidea. El estudio realizado por Silveira y su grupo⁸ estableció la relación entre el hígado grasoso no alcohólico y la disfunción tiroidea; sin embargo, incluyó pacientes con diferentes enfermedades hepáticas y no ajustó otras variables metabólicas.

La esteatosis hepática no se asoció con elevación de enzimas hepáticas en ningún grupo: en

hipotiroides ni en sujetos con función tiroidea normal.

A diferencia de otros estudios que han establecido una asociación significativa entre el hipotiroidismo y la sospecha de hígado grasoso no alcohólico diagnosticado mediante una concentración anormal de ALT,⁹ en este estudio no pudo establecerse esa asociación. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que existen biomarcadores séricos, específicamente ALT, cuyas concentraciones elevadas correlacionan como marcador sustituto de hígado grasoso no alcohólico.

Cuadro 3. Diferencias de pacientes con hipotiroidismo subclínico vs eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79 (%)	Hipotiroidismo subclínico n=7 (%)	Valor p
Síndrome metabólico	16 (20.2)	1 (14.2)	1
Hipertensión arterial sistólica	4 (5.06)	0	1
Diabetes mellitus-intolerancia a la glucosa	12 (15.1)	2 (28.5)	0.3188
Obesidad-sobrepeso	8 (10.1)	3 (42.8)	0.0417
Hipoalfalipoproteinemia	25 (31.6)	2 (28.5)	1
Hipertrigliceridemia	32 (40.5)	1 (14.2)	0.2423
Perfil de lípidos			
Triglicéridos (mg/dL)	159±115.8	107.3±52.3	0.2470
Colesterol total (mg/dL)	195.6±38.2	229.3±35.8	0.0273
Colesterol HDL (mg/dL)	49.1±12.2	55.3±18.7	0.2219
Colesterol no HDL (mg/dL)	142.1±38.9	170.1±36.0	0.0701
Colesterol LDL (mg/dL)	119.3±33.8	156.6±23.3	0.0055
Medidas antropométricas			
Peso (kg)	73.3±16.0	70.2±14.5	0.6223
Talla (cm)	167.8±8.8	168.0±8.7	0.9541
Circunferencia de cintura (cm)	91.3±12.6	104.4±44.3	0.0535
Circunferencia de cadera (cm)	101.4±13.7	100.4±5.3	0.8490
Índice cintura-cadera	0.9±0.1	1.0±0.4	0.0817
Porcentaje de grasa corporal	28.9±8.0	28.9±5.2	1
Ultrasonido hepático			
Esteatosis hepática	41 (51.8)	4 (57.1)	1
Leve	25 (31.6)	4 (57.1)	0.2191
Moderada	16 (20.2)	0	0.3393
Puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica			
Sin fibrosis	65 (82.2)	4 (57.1)	0.1355
Indeterminado	13 (16.4)	3 (42.8)	0.1162
Fibrosis	1 (1.2)	0	1
Hipertransaminasemia	14 (17.7)	0	0.1169

lico, en ausencia de otras causas de enfermedad hepática, con diferencias de las concentraciones en relación con la edad, el índice de masa corporal y otros factores metabólicos.¹⁰

En este estudio no se encontró que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tuvieran mayor prevalencia de esteatosis, a diferencia del estudio de Xu y su grupo,¹¹ efectuado en pacientes de edad avanzada, que concluyó que la disfunción

tiroidea se asocia con hígado graso no alcohólico; sin embargo, ese estudio incluyó únicamente pacientes eutiroides, por lo que resulta difícil generalizar sus resultados.

A diferencia de otros estudios que establecen mayor prevalencia a medida que aumentan las concentraciones de TSH,⁹ lo que sugiere una asociación con el hipotiroidismo, la fortaleza de este estudio es que evaluó pacientes hipoti-

roideos en tratamiento de sustitución hormonal y se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de esteatosis leve en pacientes con hipotiroidismo que se encontraban con sustitución inadecuada. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo tienen esteatosis, por lo que se asume que requerirán algún otro método diagnóstico para establecer el grado de fibrosis, sobre todo si se asocia con otros factores del síndrome metabólico.

Nuestros resultados confirman la relación del hipotiroidismo con el hígado graso no alcohólico diagnosticado mediante ultrasonografía a pesar de no tener hipertransaminasemia, como se observó en el estudio de Chung y su grupo.¹²

Es recomendable realizar pruebas que permitan ajustar otras variables conocidas de síndrome metabólico, con el fin de lograr un mejor entendimiento de la relación causal. Asimismo, otra de las limitaciones de este estudio es el diagnóstico ultrasonográfico de hígado graso no alcohólico, porque los pacientes con fibrosis pueden estar subestimados por ser un estudio que no identifica infiltración hepática menor de 30% y tiene variabilidad intra e interobservador. La propuesta de utilizar la biopsia como método diagnóstico de fibrosis hepática, por ser el patrón de referencia, implica un reto por su naturaleza invasiva y complicaciones inherentes, con grado de imprecisión cuando la distribución de grasa es heterogénea.¹³

El estudio no tuvo suficiente poder estadístico para establecer al hipotiroidismo como factor de riesgo independiente; sin embargo, lo sugiere, porque se realizó en población sana con factores determinantes de hígado graso no alcohólico –como obesidad y síndrome metabólico similares– en todos los grupos. Se desconoce si el hipotiroidismo contribuye directamente a la aparición de hígado graso no alcohólico o si

se asocia con otros factores no medidos, como resistencia a la insulina. Deben realizarse más estudios para investigar y establecer el posible papel fisiopatológico del hipotiroidismo en la aparición de hígado graso no alcohólico.

REFERENCIAS

1. Gaitonde DY, Rowly KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Phys* 2012;86:244-251.
2. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chavez-Tapia NC, et al. Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:453-459.
3. Rodondi N, Den Elzen WPJ, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-1374.
4. Gutiérrez-Grobe Y, Gavilanes-Espinar JG, Masso-Rojas FA, et al. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. The role of endothelial progenitor cells. *Ann Hepatol* 2013;12:908-914.
5. Eshraghian A, Dabbaghmanesh MH, Eshraghian H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors. *Arch Iran Med* 2013;16:584-589.
6. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
7. Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor non alcoholic-steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:340-343.
8. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non alcoholic liver disease. *Liver Int* 2009;29:1094-1100.
9. Benvenga S, Robbins J. Enhancement of thyroxine entry into low density lipoprotein (LDL) receptor-component fibroblasts by LDL: An additional mode of entry or thyroxine into cells. *Endocrinology* 1990;126:933-941.
10. Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chem* 2007;53:686-692.
11. Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, et al. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin Endocrinol* 2011;75:240-246.
12. Chung GE, Kim D, Kim W et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012;57:150-156.
13. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:3-20.



Estrés oxidativo en pacientes con diferente expresividad clínica del síndrome metabólico

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome metabólico se distingue por anomalías en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, sus complicaciones principales son las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus tipo 2. Se ha propuesto que existe relación entre el estrés oxidativo y el síndrome metabólico.

Objetivo: relacionar los marcadores del estrés oxidativo con la expresividad clínica del síndrome metabólico.

Material y método: estudio observacional, transversal y prospectivo, efectuado en 50 mujeres de 30 a 50 años de edad, con diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo con los componentes establecidos en el criterio del ATP-III.

Resultados: los grupos con tres, cuatro y cinco componentes del síndrome metabólico mostraron diferencias significativas en la presión sistólica, concentraciones de glucosa, triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de alta densidad, respectivamente. Se encontró una asociación negativa y estadísticamente significativa con la capacidad antioxidante total en plasma entre los grupos estudiados.

Conclusiones: el hecho de que el sistema antioxidante total en plasma disminuye al aumentar el número de componentes del síndrome metabólico indica que tener una condición de menor defensa antioxidante se asocia con mayor expresividad clínica del síndrome metabólico. Resalta el sistema de adaptación de las pacientes con síndrome metabólico en las que, a pesar de la condición indicada, no hay daño oxidativo.

Palabras clave: síndrome metabólico, antioxidantes, expresividad clínica, daño oxidativo, estrés oxidativo.

Oxidative stress in patients with different clinical expression of metabolic syndrome

ABSTRACT

Background: The metabolic syndrome is characterized by abnormalities in the metabolism of lipids and glucose, and its major complications are cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. It has been proposed that oxidative stress is related with metabolic syndrome.

Manuel Fernando Galván-Meléndez¹
José Víctor Calderón-Salinas²
María del Pilar Intriago-Ortega³
Alejandro Torres-Castorena⁴
Rolando Zamarripa-Escobedo⁵
Carlos Daniel Meléndez-Hurtado⁶
Martha Angélica Quintanar-Escorza³

¹ Especialista en Medicina Integrada y Bioestadística, Maestro en Ciencias Médicas, Servicios de Salud de Durango, México, SSA.

² Doctor en Ciencias, Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV-IPN), México, DF.

³ Doctora en Ciencias, Departamento de Bioquímica.

⁴ Doctor en Ciencias Médicas y Especialista en Medicina del Trabajo, División de Estudios de Posgrado e Investigación.

Facultad de Medicina y Nutrición. Universidad Juárez del Estado de Durango, México.

⁵ Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Director del Hospital Dr. Santiago Ramón y Cajal, ISSSTE, Delegación Durango.

⁶ Médico cirujano, IMSS, Delegación Durango.

Recibido: 19 de noviembre 2013

Aceptado: 4 de agosto 2014

Correspondencia: Dra. Martha Angélica Quintanar Escorza
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina y Nutrición
Universidad Juárez del Estado de Durango
Av. Universidad s/n
34000 Durango, Durango, México
marthaquintanar@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Galván-Meléndez MF, Calderón-Salinas JV, Intriago-Ortega MP, Torres-Castorena A y col. Estrés oxidativo en pacientes con diferente expresividad clínica del síndrome metabólico. Med Int Méx 2014;30:651-659.

Objective: To relate the markers of oxidative stress in patients with clinical expression of metabolic syndrome.

Material and method: An observational, cross-sectional and prospective study was done in 50 women of 30-50 years of age, with diagnosis of metabolic syndrome according to the criteria established by ATP-III.

Results: The groups with three, four and five metabolic syndrome components showed significant differences in systolic blood pressure, glucose, triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol blood levels, respectively, finding a statistically significant negative association with total plasma antioxidant capacity between groups.

Conclusions: The finding that total plasma antioxidant system decreases as the number of components of the metabolic syndrome increases indicates that having a smaller provided antioxidant defense is associated with increased clinical expression of metabolic syndrome, highlighting the adaptation system of patients with metabolic syndrome who, despite the condition indicated, do not show oxidative damage.

Key words: metabolic syndrome, antioxidants, clinical expression, oxidative damage, oxidative stress.

ANTECEDENTES

La descripción original del síndrome metabólico la hizo en 1988 Reaven, que indicó la asociación de la obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa o diabetes, hiperinsulinemia y dislipidemia en plasma caracterizada por los triglicéridos elevados y baja concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad.^{1,2} En la actualidad uno de los criterios más aceptados para diagnosticar el síndrome metabólico es el del ATP-III (*Adult Treatment Panel III*)³ y tiene los siguientes componentes: 1) obesidad evaluada con el perímetro de la cintura (mujeres ≥ 88 cm y hombres ≥ 102 cm), 2) hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL), 3) bajas concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, ≤ 40 mg/dL en hombres y ≤ 50 mg/dL en mujeres), 4) hipertensión arterial ($\geq 130/85$ o diagnóstico previo con o sin tratamiento) y 5) diabetes o hiperglucemia en ayuno (≥ 100

mg/dL, con o sin tratamiento), con la expresividad del síndrome metabólico que permite su diagnóstico con tres o más de estos componentes.^{2,4} La prevalencia del síndrome metabólico es variable, en Estados Unidos se estima entre 22 y 34%,⁵ en México el síndrome metabólico se incrementó de 28 a 40% entre 1994 y el año 2000 y en 2006 se situó en 42%; de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud,⁶ es mayor en las mujeres (47%) que en los hombres (35%). Las principales complicaciones del síndrome metabólico son las enfermedades cardiovasculares⁷⁻¹⁰ y la diabetes mellitus tipo 2.^{9,10} Se ha propuesto que en el síndrome metabólico participa o coexiste una condición oxidativa, porque en algunos estudios se ha encontrado que los pacientes con síndrome metabólico pueden tener daño oxidativo y menores defensas antioxidantes.^{11,12} Esta condición oxidativa puede contribuir directa o indirectamente a inflamación tisular, trombosis, arterioesclerosis e inducir resistencia a la insulina.¹¹ El estrés oxidativo



es el desequilibrio entre la producción de los agentes oxidantes y los mecanismos antioxidantes del organismo a favor de los primeros.^{13,14} Los diferentes estudios han propuesto que la hiperglucemia puede inducir estrés oxidativo, aumento en la lipoperoxidación y daño oxidativo al ADN a través de diferentes mecanismos.^{15,16} Asimismo, el incremento de las concentraciones de aldosterona en la hipertensión arterial se ha asociado con la progresión del síndrome metabólico,¹⁷ induciendo la expresión de moléculas proinflamatorias, como las adipocinas, y posiblemente generando un estrés oxidativo que se acompaña de disminución en la densidad de los receptores de la insulina, terminando con resistencia a la misma.¹⁸ Algunas investigaciones indican que el sobrepeso puede generar un desequilibrio redox, caracterizado por mayor oxidación y menor capacidad antioxidante total en plasma.¹⁹ Asimismo, algunos estudios efectuados con pacientes con dislipidemias caracterizadas por concentraciones bajas de HDL y altas de triglicéridos muestran una asociación con la lipoperoxidación en plasma.^{20,21} A pesar de las evidencias que sugieren que puede existir asociación entre el estrés oxidativo y el síndrome metabólico, se desconoce si la progresión evaluada por la coexistencia de un mayor número de componentes se asocia con algún marcador de la condición oxidativa, por lo que el objetivo de esta investigación fue evaluar los marcadores del estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico y explorar si existen diferencias entre los pacientes de acuerdo con la expresividad clínica del síndrome metabólico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal y prospectivo, efectuado con 50 mujeres de 30 a 50 años de edad, sin antecedentes personales de tabaquismo, alcoholismo, consumo de complementos con antioxidantes, menopausia, terapia hormonal, diabetes o embarazo, con diagnóstico de

síndrome metabólico de acuerdo con los criterios del ATP-III. Se hicieron pruebas bioquímicas en plasma de: glucosa, urea, creatinina, perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL). Se tomaron las siguientes medidas antropométricas: 1) peso, se obtuvo con la paciente de pie, en posición central y simétrica, con una báscula marca BAME®. 2) Estatura, se evaluó con un antropómetro graduado en cm con cursor. 3) Circunferencia de cintura, se determinó por medio de una cinta métrica con la paciente de pie, pies juntos y el abdomen relajado, la cinta métrica se colocó a la altura de la cicatriz umbilical. 4) Índice de masa corporal, se calculó dividiendo el peso en kg por el cuadrado de la talla en m (kg/m^2). 5) Presión arterial, se midió con un baumanómetro de mercurio marca American Diagnostic Corporation® con 15 minutos previos en reposo.

Se determinaron marcadores del estrés oxidativo, la capacidad antioxidante total y el glutatión reducido como indicadores de sistemas antioxidantes y como indicadores de daño oxidativo: la lipoperoxidación, el daño al ADN y la carbonilación de proteínas; para ello se obtuvieron 5 mL de sangre venosa con las pacientes con 12 horas de ayuno, la sangre se colocó en tubos de plástico heparinizados, la muestra se centrifugó durante 10 minutos a 2,000 rpm, se separó el plasma y el paquete de eritrocitos hasta su utilización. Las determinaciones de catalasa, lipoperoxidación, carbonilación, daño al ADN y concentración de glutatión reducido se realizaron en el Laboratorio de Investigación de Bioquímica del Cuerpo Académico de Bioquímica y Salud (CA-104) de la Facultad de Medicina y Nutrición de la Universidad Juárez del Estado de Durango. Esta investigación se realizó bajo las normas de la declaración internacional de Helsinki y bajo los aspectos éticos en investigación en seres humanos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en México.

La capacidad antioxidante total se determinó por ensayo colorimétrico usando 2,20-Azino-di-[3-etilbenzotiazolina-sulfonato] (ABTS). El ensayo se basa en la capacidad de los antioxidantes en la muestra para inhibir la oxidación de ABTS a ABTS^{•+}. La cantidad de ABTS^{•+} producido se evalúa mediante la lectura de la absorbancia a 450 nm. La absorbancia es inversamente proporcional a la concentración de antioxidantes. La capacidad de los antioxidantes en el plasma para evitar la oxidación de ABTS se compara con la de trolox, la cuantificación se expresó como equivalentes trolox (mM) por mL de plasma.²²

El nivel de peroxidación lipídica de los eritrocitos se estimó de acuerdo con Calderón-Salinas y su grupo²⁶ mediante la cuantificación de las especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS). La absorbancia se midió a 532 nm utilizando un espectrofotómetro UV/VIS 650 (Beckman). La cuantificación de TBARS se expresó como nmol equivalentes de malondialdehído/mL de eritrocitos.

El daño al ADN se evaluó con el 8-oxo-dG plasmático, que se cuantificó por medio de un paquete ELISA (Trevigen®). Las muestras y estándares de 8-oxo-dG (60, 30, 15, 7.5, 3.8, 1.8, 0.9 ng/mL) se colocaron en las placas correspondientes. El anticuerpo 8-oxo-dG monoclonal se une a los 8-oxo-dG que contiene la muestra y el estándar. El anti-8-oxo-dG unido a 8-oxo-dG en la muestra y el estándar, respectivamente, se lavan y los que son inmovilizados se detectan con un conjugado anti-IgG de ratón-HRP. El color se desarrolló con sustrato tetrametilbencidina (TMB) y la intensidad del color amarillo (450 nm) fue inversamente proporcional a la concentración de 8-oxo-dG. Se calculó la concentración de 8-oxo-dG en ng/mL de plasma con base en una curva estándar.

El glutatión reducido se determinó por un método enzimático con un paquete de análisis de

glutatión (Sigma-Aldrich). El método se basa en el cambio de color (412 nm) en la reducción del ácido 5,5-0-ditiobis-2nitrobenzoico (DTNB) por el glutatión reducido. El glutatión oxidado se reduce a glutatión reducido por la NADPH glutatión reductasa. Con base en una curva estándar de glutatión reducido se determinó la cantidad de éste en $\mu\text{mol/mL}$ de plasma.

La carbonilación de proteína se determinó por inmunotransferencia utilizando el paquete Oxy-Blot (Intergen, Purchase, Nueva York, Estados Unidos). Las proteínas de la membrana de los eritrocitos se extrajeron con SDS y la proteína del grupo carbonilo se marcó con dinitrofenilhidrazina (DNPH), las proteínas se sometieron a electroforesis en gel con SDS-poliacrilamida y después se transfirió a una membrana nitrocelulosa. Después se bloqueó con leche desgrasada a 5%, la membrana se incubó con anticuerpo de conejo anti-DNP. La muestra se lavó con solución salina con un pH de 7.4 y se incubó con anticuerpos IgG. Las proteínas inmunorreactivas se visualizaron con un sistema de detección de quimioluminiscencia, seguido por la exposición a una placa radiográfica (Kodak). El análisis densitométrico se realizó con un programa computacional reportado previamente por Quintanar-Escorza y su grupo en 2007.²³

Para el análisis estadístico se aplicó la prueba de bondad con ajuste para una muestra con Kolmogorov-Smirnov, se utilizó estadística descriptiva (media y desviación estándar), las medias entre los grupos se evaluaron con ANOVA, con intervalo de confianza de 95% y $p < 0.05$ en el paquete estadístico SPSS® versión 19.

RESULTADOS

Se incluyeron 50 mujeres con edad de 30 a 50 años; de los componentes del síndrome metabólico, la circunferencia de cintura ≥ 88 cm tuvo la mayor prevalencia (100% de las participantes),

seguida por alteraciones en los lípidos e hipertrigliceridemia en 79.1% y la concentración baja de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (69.8%). Figura 1

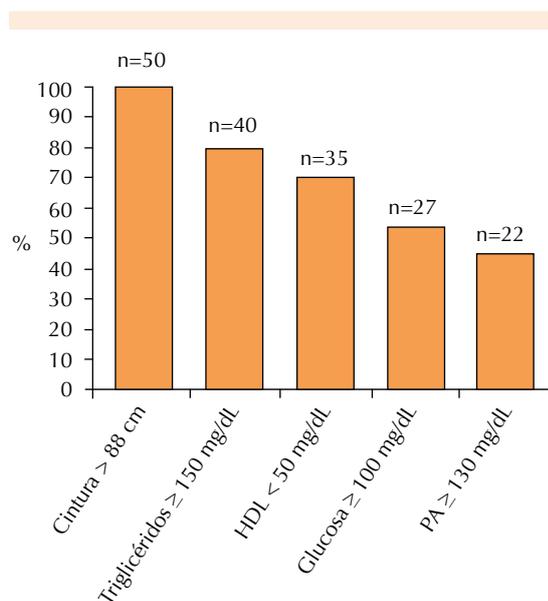


Figura 1. Componentes del síndrome metabólico en las participantes.

Para hacer el análisis de asociación, la población se dividió en tres grupos de acuerdo con el número de componentes (tres, cuatro o cinco) de síndrome metabólico en las participantes.

La edad tuvo diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres grupos, la expresividad clínica del síndrome metabólico fue mayor a medida que aumentó la edad; para las variables de peso, talla e índice de masa corporal no se encontró significación estadística (Cuadro 1).

Al comparar las características de las participantes con cinco componentes del síndrome metabólico respecto de las que tenían sólo

tres componentes, se encontró que a mayor expresividad clínica del síndrome metabólico aumentaba la presión arterial sistólica y las concentraciones plasmáticas de glucosa y triglicéridos (18, 44 y 95%, respectivamente); además de un valor 35% menor en la concentración plasmática de HDL. Para las variables de presión diastólica y de circunferencia de cintura no se encontraron cambios estadísticamente significativos (Cuadro 2).

Se encontró una concentración de catalasa significativamente menor a mayor número de componentes de expresión del síndrome metabólico. En cuanto a la concentración de glutatión reducido, lipoperoxidación, daño al ADN y carbonilación de proteínas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

Este estudio muestra información de un grupo de 50 mujeres con edad promedio de 41.8 ± 6.7 años y con índice de masa corporal de 32.9 ± 5.9 kg/m², por lo que se trata de un grupo de edad media y con obesidad tipo 1, que da la posibilidad de evaluar el síndrome metabólico sin diabetes mellitus. Es decir, puede estudiarse a la paciente con síndrome metabólico bien definido y con una evolución relativamente inicial.

En la población estudiada el componente del síndrome metabólico que tuvo mayor prevalencia (100%) fue el índice de cintura ≥ 88 cm, posiblemente porque se trata de la evidencia clínica que se puede valorar más fácilmente y que ofrece el eje clínico del diagnóstico en la valoración y la clasificación.

Las dislipidemias le siguieron en prevalencia al diámetro de la cintura, primero la hipertrigliceridemia (204 ± 91 mg/dL en la población total), con prevalencia de 79.1%, seguida por la baja

Cuadro 1. Características antropométricas de las participantes con síndrome metabólico, de acuerdo con los criterios ATP-III

Variable	Cantidad de componentes del síndrome metabólico			Total
	Tres (n=30)	Cuatro (n=15)	Cinco (n=5)	
Edad (años)*	39.8 ± 6.7	43.8 ± 6	47.8 ± 3.1	41.8 ± 6.7
Peso (kg)	81.4 ± 15.4	91.9 ± 22	82.2 ± 11.3	84.6 ± 17.7
Talla (cm)	160 ± 6.2	161 ± 5	158 ± 4.4	160 ± 5.8
IMC (kg/m ²)	31.8 ± 4.8	35.2 ± 7.7	32.7 ± 3	32.9 ± 5.9

*Estadísticamente significativo (p <0.05), según Anova para intergrupos e intragrupos.

Cuadro 2. Características del síndrome metabólico en las participantes, de acuerdo con los criterios ATP-III

Variable	Cantidad de componentes del síndrome metabólico			Total
	Tres (n=30)	Cuatro (n=15)	Cinco (n=5)	
Presión arterial sistólica (mmHg)*	115 ± 16.7	114 ± 15	136 ± 11.4	117 ± 16.8
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 ± 9.3	76 ± 11.1	86 ± 5.4	77 ± 9.9
Glucosa (mg/dL)*	86 ± 18.3	105 ± 17.5	124 ± 0.8	96 ± 21.3
Cintura (cm)	104 ± 11.3	114 ± 18.5	109 ± 8.7	108 ± 14.2
HDL (mg/dL)*	48.1 ± 12.6	43.2 ± 14	31.4 ± 6.2	45 ± 13.4
Triglicéridos (mg/dL)*	183 ± 66.3	197 ± 55.9	357 ± 161	204 ± 91.3

* Estadísticamente significativo (p <0.05), según Anova para intergrupos e intragrupos.

Cuadro 3. Marcadores del estrés oxidativo en las participantes

Variable	Cantidad de componentes del síndrome metabólico			Total
	Tres (n=30)	Cuatro (n=15)	Cinco (n=5)	
Capacidad antioxidante Total* (Eq. de trolox [mM])	0.37 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.31 ± 0.06	0.37 ± 0.04
Lipoperoxidación (nmol MDA/mL sangre)	0.69 ± 0.4	0.98 ± 0.7	0.76 ± 0.1	0.79 ± 0.5
Daño al ADN (ng/dL)	1 ± 0.30	0.97 ± 0.20	0.94 ± 0.10	0.99 ± 0.27
Glutatión reducido (µM)	2.9 ± 0.16	2.9 ± 0.07	2.9 ± 0.19	2.9 ± 0.15
Carbonilación (unidades relativas)	1.2 ± 0.5	1.3 ± 0.6	0.5 ± 0.37	1.1 ± 0.6

* Estadísticamente significativo (p <0.05), según Anova para intergrupos e intragrupos.

concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (45 ± 13 mg/dL en la población total) con 69.8% de prevalencia; por lo que en esta población el factor bioquímico estadísticamente importante es la alteración de los lípidos en sangre como factor diagnóstico y posiblemente factor de desequilibrio metabólico inicial en la mayoría de la población, lo que, junto con el diámetro de cintura, genera el diagnóstico de tres componentes del síndrome metabólico, como

se ha propuesto en la bibliografía acerca de los efectos de lípidos en la condición de resistencia a la insulina.²⁴

Se encontró elevación marginal de la concentración sanguínea de glucosa de la población total (96 ± 21 mg/dL) con 54% de prevalencia y de la presión arterial (117/77 ± 77/10 mmHg) con 44%; los parámetros de glucosa en sangre e hipertensión se observaron sólo



cuando había cuatro o cinco componentes de expresividad clínica del síndrome metabólico en las pacientes, lo que fortalece la idea de que en esta población el factor predominante es la alteración de lípidos.

El promedio de todos los valores de los componentes fue estadísticamente diferente que el de los valores de referencia de todos los parámetros, con predominio de las dislipidemias, lo que sugiere que el factor metabólico es predominante en el diagnóstico y la evolución del daño.

La expresividad clínica del síndrome metabólico es mayor, con tres, cuatro o cinco componentes, a medida que aumenta la edad, lo que coincide con una alteración crónica degenerativa que avanza y evoluciona negativamente con la edad.

No se encontró incremento del índice de masa corporal, ni del diámetro de cintura respecto de la expresividad clínica. Por el contrario, el aumento de la presión arterial sistólica, de las concentraciones de glucosa y de triglicéridos en plasma y la disminución de la concentración de HDL se asociaron con mayor expresividad clínica del síndrome metabólico, lo que sugiere que la evolución de la expresividad clínica del síndrome metabólico no depende del incremento de peso, sino de las variables metabólicas, por lo que al iniciar las dislipidemias, éstas continúan y causan daños sin requerir necesariamente que se continúe la acumulación de peso. Resalta que la aproximación a diabetes e hipertensión es una posibilidad latente en el síndrome metabólico y que la evolución depende de la dislipidemia persistente.

El daño oxidativo a macromoléculas lípidos, proteínas y ADN en sangre no mostró asociación estadísticamente significativa con la expresividad clínica del síndrome metabólico en los grupos estudiados. Sin embargo, la lipoperoxidación observada en toda la población fue mayor en

pacientes con síndrome metabólico (0.81 ± 0.43 nmol equivalentes de MDA/mL) en comparación con lo reportado en otros estudios de hombres y mujeres aparentemente sanos (0.62 ± 2.7 nmol equivalentes de MDA/mL),²⁵⁻²⁸ lo anterior sugiere que la evolución de la expresividad clínica no es suficiente para marcar diferencias en el daño oxidativo a lípidos, proteínas y ADN y que la baja respuesta, aun cuando algunos de estos parámetros mantienen diferencias estadísticamente significativas con los individuos sanos. Es decir, las pacientes con síndrome metabólico estudiadas en este trabajo sí muestran daño oxidativo, pero no diferencias de acuerdo con la expresividad clínica, lo que puede deberse a que hace falta mayor evolución para poder notar estas diferencias o que las respuestas antioxidantes se abaten de manera temprana y no son capaces de establecer mecanismos de contención a la agresión oxidativa.

En todos los casos la población estudiada tuvo, en general, menores concentraciones de catalasa (0.37 ± 0.03 mM de equivalentes de trolox/mL) en 48, 50 y 56% en las pacientes con tres, cuatro y cinco componentes, respectivamente, en comparación con lo reportado en otros estudios con sujetos clínicamente sanos (0.7 ± 0.1 mM de equivalentes de trolox/mL). La diferencia estadísticamente significativa encontrada en la capacidad antioxidante total de los tres grupos muestra que los pacientes con mayor expresividad tienen menor defensa antioxidante en plasma, lo que sugiere que el mayor tiempo de evolución reduce limitadamente la posibilidad de defensa antioxidante, lo que se correlaciona con mayor daño clínico y mayor expresión del síndrome metabólico. Hay que considerar que en todos los casos se tiene una concentración de catalasa muy deprimida, por lo que puede ser un parámetro de predicción de la evolución. En ese sentido, existen estudios que reportan menor concentración de catalasa en sujetos con sobrepeso y síndrome metabólico en compara-

ción con sujetos con sobrepeso sin síndrome metabólico.^{19,29} Asimismo, se reporta que las personas con síndrome metabólico tienen un escaso estado antioxidante.³⁰

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de expresividad clínica respecto de la concentración de glutatión reducido, aun cuando la concentración de éste en las pacientes con síndrome metabólico ($2.9 \pm 0.15 \mu\text{M}$) fue menor que en poblaciones clínicamente sanas (3.71 ± 0.06). Es difícil explicar esta falta de correlación, cuando la concentración de catalasa si mostró diferencias estadísticamente significativas, pero se han buscado diferencias en indicadores del estrés oxidativo respecto de la expresividad clínica del síndrome metabólico, sin encontrar cambios estadísticamente significativos en otras poblaciones.³¹

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que la expresividad clínica del síndrome metabólico se incrementó con la edad, que se inicia con alteraciones del diámetro de cintura, la trigliceridemia y la baja concentración de HDL; la mayor expresividad clínica incluye la hiperglucemia y la hipertensión arterial. Lo anterior sugiere que esta evolución clínica se debe a los cambios metabólicos sostenidos dependientes de las dislipidemias.

En las mujeres estudiadas se detectó mayor oxidación y menor defensa antioxidante debido al síndrome metabólico respecto de poblaciones clínicamente sanas; sin embargo, no se detectó alteración de la oxidación respecto de la expresividad clínica y una pequeña pero significativa reducción de la concentración de catalasa sugiere reducción de las defensas. Para que el síndrome metabólico avance se requiere mayor oxidación, pero una vez iniciado, al igual que la obesidad, ya no se requiere aumento de la oxi-

dación. Continuar vigilando la evolución de las pacientes, aumentar el número de observaciones y dar tratamiento antioxidante serviría para profundizar en la participación de los procesos oxidativos en la evolución y manifestación del síndrome metabólico.

Limitaciones del estudio

La muestra de las participantes con cinco componentes ($n=5$) fue reducida; sin embargo, la prueba de bondad de ajuste con Kolmogorov-Smirnov fue homogénea.

Agradecimientos

Al personal del laboratorio de análisis clínico del Centro de Salud núm. 1 Dr. Carlos León de la Peña, de los Servicios de Salud de Durango, y a Margarita Rosas Flores, por su asistencia técnica.

REFERENCIAS

1. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome. *Circulation* 2005;111:1448-1454.
2. Parkih MR, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:7-12.
3. Jiang S, Xie Z. Comparison study of metabolic syndrome's differences and diagnostic criteria's applicability among Xingjiang Uighur, Kazak and Han population. *Int J Endocrinol* 2012;212383.
4. Rezaianzadeh A, Namayandeh SM, Sadr SM. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III versus International Diabetic Federation definition of metabolic syndrome, which one is associated with diabetes mellitus and coronary artery disease? *Int J Prev Med* 2012;3:552-558.
5. Ginsberg HN, MacCallum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndrome* 2009;4:113-119.
6. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública Méx* 2008;50:419-427.
7. Nikolopoulou A, Kadoglou NP. Obesity and metabolic syndrome as related to cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:933-939.



8. Qiao Q, Gao W, Zhang L, Nyamodorj R, Tuomilehto J. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Clin Biochem* 2007;44:232-263.
9. Osuji CU, Omejua EG. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome among newly diagnosed hypertensive patients. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:104-109.
10. den Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, van den Donk M, et al. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:25.
11. Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, et al. Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. *PLoS One* 2012;7:45693.
12. Kotani K, Yamada T. Oxidative stress and metabolic syndrome in Japanese female population. *Australas J Ageing* 2012;31:124-127.
13. Quintanar-Escorza MA, Calderón-Salinas JV. La capacidad antioxidante total, bases y aplicaciones. *REB* 2009;28:89-101.
14. Golbidi S, Mesdaghinina A, et al. Exercise in the metabolic syndrome. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:349710.
15. Vega-Lopez S, Devraj S, Jiala I. Oxidative stress and antioxidant supplementation in the management of diabetic cardiovascular disease. *J Invest Med* 2004;52:24-32.
16. Ceriello A, Mercuri F, Quagliari L, Assaloni R, et al. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia* 2001;44:834-838.
17. Caprio M, Fève B, Claës A, Viengchareun S, et al. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB J* 2007;21:2185-2194.
18. Ehrhart-Bornstein M, Arakelyan K, Krug AW, Scherbaum WA, Bornstein SR. Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells. *Endocr Res* 2004;30:865-870.
19. Venturini D, Simão AN, Scripes NA, Melo PA, et al. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome. *Obesity* 2012;20:2361-2366.
20. de Oliveira J, Hort MA, Moreira EI, Glaser V, et al. Positive correlation between elevated plasma cholesterol levels and cognitive impairments in LDL receptor knockout mice: relevance of cortico-cerebral mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Neuroscience* 2011;197:99-106.
21. Zelzer S, Fuchs N, Almer G, et al. High density lipoprotein cholesterol level is a robust predictor of lipid peroxidation irrespective of gender, age, obesity, and inflammatory or metabolic biomarkers. *Clin Chim Acta* 2011;412:1345-1349.
22. Calderón-Salinas JV, Muñoz-Reyes EG, Guerrero-Romero JF, Rodríguez-Morán M, et al. Eryptosis and oxidative damage in type diabetic mellitus patients with chronic kidney disease. *Mol Cell Biochem* 2011;357:171-179.
23. Quintanar-Escorza MA, González-Martínez MT, Navarro L, Maldonado M, et al. Intracellular free calcium concentration and calcium transport in human erythrocytes of lead-exposed workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;220:1-8.
24. Reynoso R, Salgado LM, Calderón V. High levels of palmitic acid lead to insulin resistance due to changes in the level of phosphorylation of the insulin receptor and insulin receptor substrate-1. *Mol Cell Biochem* 2003;246:155-162.
25. Cruz-Manzano E, Sanfiel-Vasseur L, Palacio-Omar M. Estrés oxidativo e hipertensión arterial. *Revista Cubana Invest Bioméd* 2004;23:190-196.
26. Quintanar-Escorza MA, Gonzalez-Martinez MT, del Pilar IO, Calderon-Salinas JV. Oxidative damage increases intracellular free calcium [Ca²⁺] concentration in human erythrocytes incubated with lead. *Toxicol In Vitro* 2010;24:1338-1346.
27. Michelet F, Leroy P, Wellman M, Nicolas A, Siest G. Blood and plasma glutathione measured in healthy subjects by HPLC: Relation to sex, aging, biological variables, and life habit. *Clin Chem* 1995;41:1509-1517.
28. Zorrila-García AE. El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2002:21.
29. Faienza MF, Francavilla R, Goffredo R, Ventura A, et al. Oxidative stress in obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012;78:158-164.
30. Sharma P, Mishra S, Ajmera P, Mathur S. Oxidative stress in metabolic syndrome. *Indian J Clin Biochem* 2005;20:145-149.
31. González-Sotolongo O, Arpa-Gámez A, González-Menocal M, Pérez-Alejo JL. Valoración del estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2009;38:40-52.



Concentraciones de ferritina en relación con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto agudo de miocardio. Estudio piloto en población mexicana

RESUMEN

Antecedentes: se ha encontrado que pese a las múltiples funciones citoprotectoras, la ferritina también es una fuente de catalizador activo del hierro, que causa daño oxidativo porque los radicales superóxido generados por la estimulación celular pueden causar la liberación de hierro a través de la ferritina. Múltiples estudios se han encargado de vigilar esta asociación entre las concentraciones de esa molécula y la relación con cardiopatía isquémica.

Objetivo: determinar si existe relación entre las concentraciones de ferritina determinadas al ingreso y después de siete días de iniciado el evento con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto.

Material y método: estudio observacional, transversal, efectuado en el Hospital General de Cuautitlán, Estado de México, entre el 20 de junio de 2013 y enero de 2014, en el que se incluyeron los pacientes que acudieron al servicio de Urgencias con síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, durante las primeras seis horas de iniciado el evento. Se realizó determinación enzimática de creatinina fosfoquinasa total y fracción MB, deshidrogenasa láctica y transaminasas al ingreso, se determinaron las concentraciones de ferritina, glucosa, ácido úrico, colesterol y triglicéridos y se hizo una biometría hemática completa. Asimismo, se estableció el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST con los criterios de la tercera definición universal de infarto y siguiendo las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón.

Resultados: el promedio de la determinación de ferritina en la primera toma fue de 448.2 ng/dL, en la segunda determinación el promedio fue de 516 ng/dL; el promedio de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue de 42%.

Conclusiones: este artículo coincide con muchos artículos en que no existe relación entre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y las concentraciones de ferritina en el infarto agudo de miocardio.

Palabras clave: ferritina, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, infarto agudo de miocardio.

Eder Natanael Flores-López¹
Daniel Vidal-Flores⁵
Esmeralda García-Padilla⁶
Luis Alberto Lasses y Ojeda⁷
David Leonardo Aguilar-De la Torre²
Cristian Omar Ramos-Peña³
Mario Salcedo-Roldán⁴
Víctor Arias-Ledesma⁸

¹ Médico residente de segundo año de Medicina Interna.

² Médico cardiólogo intervencionista adscrito.

³ Médico hematólogo adscrito al Hospital General de México. Adscrito al servicio de Medicina Interna.

⁴ Jefe de la División de Medicina Interna.

⁵ Hospital General de Cuautitlán General Vicente Villada, Cuautitlán, Estado de México.

⁶ Médico cirujano.

⁷ Médico interno de pregrado.

Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, Tlalnepantla, Estado de México.

⁸ Médico internista. Cardiólogo geriatra, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, DF.

⁸ Médico especialista en Epidemiología, Hospital General de zona núm. 58, IMSS, Tlalnepantla, Estado de México.

Recibido: 23 de junio 2014

Aceptado: 17 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. Eder Natanael Flores López
Alfonso Reyes s/n
54820 Cuautitlán, Estado de México
dr.eder.natanael@msn.com

Este artículo debe citarse como

Flores-López EN, Vidal-Flores D, García-Padilla E, Lasses y Ojeda LA y col. Concentraciones de ferritina en relación con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto agudo de miocardio. Estudio piloto en población mexicana. Med Int Méx 2014;30:667-674.

Ferritin levels in relation to ejection fraction left ventricular postacute myocardial infarction. A pilot study in Mexican population

ABSTRACT

Background: It has been found that despite the many cytoprotective functions, ferritin is also a source of active iron catalyst, causing oxidative damage with superoxide radicals generated by cell stimulation, which may cause the release of iron from ferritin. Many studies have been commissioned to monitor the association between levels of this molecule and the relationship with ischaemic heart disease.

Objective: To determine if there is a relation between levels of ferritin determined at entering and seven days after the event and the postinfarction left ventricular ejection fraction.

Material and method: An observational, cross-sectional study was done at General Hospital of Cuautitlan, Estado de Mexico, from June 20, 2013 to January 2014, in which were included patients attending to Emergency room with acute coronary syndrome type myocardial acute infarction with elevation of ST segment, during the first hours of the beginning of the event. It was performed the enzymatic determination of total and fraction MB creatinin-phosphokinase, lactic deshidrogenase and transaminases at entering, besides determining levels of ferritin, glucose, uric acid, cholesterol and triglycerides and doing a complete hematic biometry. Also, the diagnosis of myocardial acute infarction with elevation of segment ST was established with the criteria of the third universal definition of infarction and following the guides ACC/AHA.

Results: The mean level of the first and second determination of ferritin was of 448.2 and 516 ng/dL, respectively; the mean left ventricular ejection fraction was of 42%.

Conclusions: This study is consistent with many of the articles that refer that there is no relationship between left ventricular ejection fraction and ferritin levels in acute myocardial infarction.

Key words: ferritin, left ventricular ejection fraction, acute myocardial infarction.

ANTECEDENTES

Durante los últimos años los estudios observacionales y epidemiológicos identificaron un grupo nuevo de factores de riesgo con relaciones muy

importantes con las enfermedades aterotrombóticas vasculares.

Incluso 13% de la población adulta tiene concentraciones elevadas de ferritina, en la mayor



parte de los casos no corresponde a una sobrecarga real y grave, es más frecuente la expresión de una respuesta a una enfermedad inflamatoria y quizá a un factor de riesgo cardiovascular.

La síntesis de ferritina se estimula con el incremento del hierro corporal, pero también por una segunda señal, la inflamación. Las concentraciones elevadas de ferritina aparecen en: sobrecarga de hierro, proliferación celular incontrolada, en cualquier situación marcada por la excesiva producción de radicales tóxicos de oxígeno y en procesos infecciosos e inflamatorios provocados por radicales libres de oxígeno y citocinas.¹

Se ha encontrado que pese a las múltiples funciones citoprotectoras que tiene la ferritina, también es una fuente de catalizador activo del hierro, causando daño oxidativo a través de los radicales superóxido generados por la estimulación celular, que de manera subsecuente pueden causar la liberación de hierro a través de la ferritina.²

Hay evidencias de que los radicales libres se asocian con la aparición de enfermedades degenerativas, incluidas las cardíacas, mediante el incremento de la peroxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).³

En estudios *in vitro* se ha visto que es a través de las LDL que incrementan su absorción por parte de los macrófagos convirtiéndose de esta manera en células espumosas, con la consecuente formación de aterosclerosis.⁴

La relación entre la ferritina y el riesgo cardiovascular se ha estudiado ampliamente, sin tener conclusiones certeras hasta el momento; en el estudio NHANES II los resultados no apoyan la hipótesis de que los depósitos positivos de hierro del organismo, medidos por la ferritina sérica, se asocian con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares o de muerte.⁵

El objetivo primario de este artículo fue determinar si existe relación entre las concentraciones de ferritina determinadas al ingreso y después de siete días de iniciado el evento con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto.

El objetivo secundario fue conocer si las concentraciones de ferritina mostraban alteraciones durante un síndrome coronario agudo, específicamente el infarto con elevación del segmento ST, para así determinar si hay relación y poder considerar a la ferritina un marcador directo de inflamación y factor de riesgo coronario.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal, efectuado en el Hospital General de Cuautitlán, Estado de México, entre el 20 de junio de 2013 y enero de 2014, en el que se incluyeron pacientes que acudieron al servicio de Urgencias con síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, durante las primeras seis horas de iniciado el evento, con edades entre 18 y 75 años, sin importar el sexo, ni comorbilidades previas. Se excluyeron los pacientes que no tuvieran elevación del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso.

El tamaño de la muestra para este estudio piloto se determinó por la fórmula

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

Donde

n = tamaño de la muestra requerido; t = nivel de fiabilidad de 95% (valor estándar de 1.96); p = prevalencia estimada en nuestro hospital; m = margen de error de 5% (valor estándar de 0.05).

El hospital donde se efectuó el estudio es un hospital general en el que la concentración de

pacientes con cardiopatías no es alta. Este estudio resultó significativo para un estudio piloto con la inclusión de 12 sujetos.

Se realizó determinación enzimática de creatinina fosfoquinasa total y fracción MB, deshidrogenasa láctica y transaminasas al ingreso, se determinaron las concentraciones de ferritina, glucosa, ácido úrico, colesterol y triglicéridos y se hizo una biometría hemática completa. Asimismo, se estableció el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST con los criterios de la tercera definición universal de infarto y siguiendo las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón.

A los pacientes que aceptaron intervencionismo coronario percutáneo se realizó ese procedimiento. Aunque el hospital tiene servicio de Hemodinámica, carece de la logística necesaria para realizar angioplastia primaria, por lo que la estrategia que seguimos es la fármaco-invasiva, en la que los pacientes reciben fibrinólisis y en un periodo de 3 a 24 horas se realiza el intervencionismo coronario percutáneo. Todos los pacientes recibieron atención en la Unidad de Terapia Intermedia. Al séptimo día, a todos los pacientes del estudio se les realizó nueva determinación de ferritina además de ecocardiograma transtorácico para determinar la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Se realizó el análisis de resultados con el programa SPSS versión 20.0, se obtuvieron valores habituales, como mínimos, máximos y media y se estableció una regresión lineal entre las concentraciones de ferritina y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo al ingreso y a los siete días.

RESULTADOS

De los 12 casos analizados, 9 eran del sexo masculino; la media de edad fue de 58 años.

El promedio de la determinación de ferritina en la primera toma fue de 448.2 ng/dL, en la segunda determinación el promedio fue de 516 ng/dL, el promedio de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue de 42% (Cuadro 1). Cuatro infartos fueron en la cara inferior, siete en la cara anterior extensa y uno antero-septal. Siete pacientes recibieron fibrinólisis, solamente uno tuvo criterios de reperfusión, a cinco se les realizó intervencionismo coronario percutáneo y uno fue enviado a cirugía de revascularización por enfermedad coronaria multivascolar.

Cuadro 1. Concentraciones séricas de ferritina en ambas tomas y porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI)

Paciente	Toma de ferritina		FEVI
	Primera (ng/dL)	Segunda (ng/dL)	
1	222	250	35
2	326	395	45
3	260	445	44
4	543	580	48
5	84	236	40
6	247	249	45
7	327	372	43
8	252	313	48
9	56	352	47
10	804	954	38
11	51	52	48
12	2,207	2,000	32

No se encontró significación estadística respecto de la determinación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en relación con la primera determinación de ferritina (Figura 1). Asimismo, no se encontró relación entre la determinación de la FEVI y las concentraciones de ferritina en la segunda determinación (Figura 2).

Los únicos resultados que resultaron significativos fueron la determinación de la hemoglobina con valor de $p \leq 0.05$ IC (0.38-0.59) y las con-

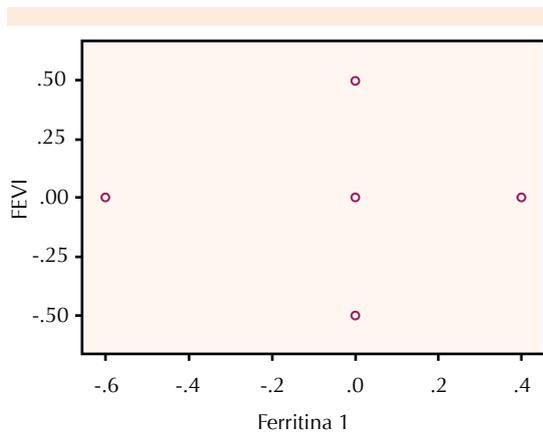


Figura 1. Regresión lineal que muestra la ausencia de significación estadística entre las concentraciones de ferritina al ingreso y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. $p=2.1$ IC (0.12-0.19).

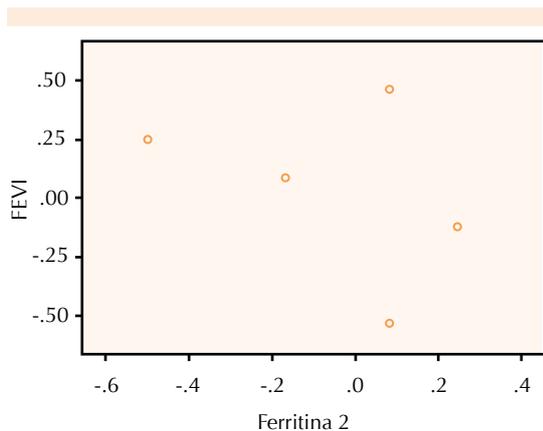


Figura 2. Regresión lineal que muestra la ausencia de significación entre la segunda determinación de ferritina y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. $p=1.8$ IC (0.32-0.41).

centraciones de enzimas cardiacas en relación con la FEVI con $p \leq 0.05$ IC (0.42-0.50).

DISCUSIÓN

Hasta el año 2000 otros siete estudios de cohortes reportaron resultados de la asociación

directa entre la ferritina sérica y el riesgo de cardiopatía.⁶⁻¹² Cinco de estos siete estudios^{7-10,12} no encontraron asociación entre la ferritina sérica y el riesgo de enfermedades del corazón, mientras que sólo dos estudios encontraron una asociación positiva significativa.^{6,11,13,14}

Hasta el año 2002 se publicaron nueve estudios de casos y controles en busca de una asociación entre la ferritina sérica y aterosclerosis o enfermedad arterial coronaria¹⁵⁻²³ y siete estudios de cohorte de la asociación entre la saturación de transferrina o sus componentes (es decir, suero, hierro o capacidad total de fijación del hierro) y el riesgo de enfermedad arterial coronaria.²⁴⁻³⁰ Sólo uno de los estudios de casos y controles que utilizó ferritina encontró una asociación significativa.¹⁸

En este estudio no encontramos una asociación significativa entre las concentraciones elevadas de ferritina y su asociación con enfermedad vascular tipo infarto agudo de miocardio.

En estudios realizados en población finlandesa en 1992, se observó que los sujetos con concentración de ferritina mayor o igual a 200 ng/mL tenían dos veces mayor riesgo de infarto agudo de miocardio que los individuos con concentraciones menores,³¹ pero no todos los estudios posteriores confirmaron este hallazgo.³²⁻³⁴

En 2003 Knuiman y su grupo³² y en 2009 Friedrich y colaboradores,³⁴ al estudiar prospectivamente más de 1,500 sujetos, no evidenciaron una asociación positiva entre el aumento de ferritina y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Otros autores observaron aumento del riesgo de aterosclerosis carotídea,³⁵⁻³⁶ enfermedad arterial periférica³⁷ y estenosis coronaria³⁸ en relación con el aumento de los depósitos de hierro.

En particular, Wolff y su grupo³⁵ informaron mayor riesgo de aterosclerosis por incremento

significativo de desviación estándar de ferritina en hombres, pero no en mujeres. De modo similar, Haidari y colaboradores³⁸ observaron que los hombres con mayores concentraciones de ferritina tenían mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que los que tenían concentraciones menores, mientras que en el grupo de mujeres no hubo incremento alguno. Posiblemente, y en coherencia con los estudios acerca de la eliminación, la asociación entre el exceso de hierro y el riesgo de enfermedad cardiovascular depende de la interacción con factores como la edad y el sexo.

Sin embargo, otros estudios reportaron correlaciones entre la concentración de ferritina y bioindicadores de inflamación, disfunción endotelial y aterosclerosis. La concentración de ferritina se asoció positivamente con la concentración de oxi-esteroles, LDL oxidadas, PCR, IL-6 y moléculas de adhesión celular.³⁹⁻⁴³ Más aún, se ha propuesto a la elevación de la concentración sérica de ferritina como un componente del síndrome de resistencia insulínica y como factor de riesgo de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.⁴⁴⁻⁴⁶

De hecho, estudios poblacionales describieron correlaciones positivas entre la ferritina y las concentraciones de glucosa en ayunas o el área bajo la curva de la prueba oral de tolerancia a la glucosa.⁴⁷

Diversos estudios evidenciaron la existencia de hierro en placas ateroscleróticas, más específicamente en macrófagos y células espumosas,⁴⁸⁻⁵⁰ tipos celulares con un papel clave en la progresión de las lesiones ateromatosas.^{51,52} Más aún, la concentración de hierro en las lesiones ateroscleróticas correlacionó con las concentraciones de colesterol de las placas,⁴⁸ con marcadores de oxidación de proteínas y de lípidos, con la severidad de las lesiones y con las concentraciones plasmáticas de ferritina.^{49,50}

El estudio de casos y controles descrito por Holey y su grupo en 2012 determinó que las concentraciones de ferritina mayores de 200 mcg/L se relacionaban estrecha e independientemente con el evento agudo de infarto agudo de miocardio.⁵³

A diferencia del estudio descrito por Holey, nosotros no encontramos relación significativa entre las concentraciones de ferritina y el evento agudo de infarto.

En su artículo publicado recientemente, Domínguez-Rodríguez y su grupo demostraron que las concentraciones de ferritina menores a las normales podrían indicar un mal pronóstico en un grupo de pacientes con infarto con elevación del segmento ST 30 días después del evento agudo.⁵⁴

En un estudio experimental, la inducción de la isquemia de miocardio a través de la oclusión coronaria en perros demostró desencadenar incrementos locales en las concentraciones de ferritina en el miocardio (aumento del contenido de ferritina en las muestras de tejidos) *in vivo* e *in vitro*, lo que sugiere que en el infarto la producción local de ferritina y, por tanto, la elevación de las concentraciones de la misma podrían servir como mecanismo protector local contra la lesión por isquemia-reperfusión,⁵⁵ por lo que podría considerarse molécula antiisquémica con aumentos compensatorios durante la isquemia miocárdica.

No se han establecido las concentraciones de hierro y ferritina para ser consideradas una molécula antiisquémica celular endógena, principalmente sobre la base de sus características antioxidantes y, por tanto, podrán sugerirse para ser un importante factor determinante de la carga isquémica miocárdica durante episodios de isquemia que indican su papel como guía terapéutica potencial para el ajuste del tratamiento antiisquémico en pacientes con estas características.



CONCLUSIONES

En nuestro estudio, las concentraciones de ferritina no fueron significativas en el infarto agudo de miocardio y tampoco tienen relación con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto agudo de miocardio.

Se requieren estudios con mayor número de pacientes para aseverar estas conclusiones; sin embargo, este estudio piloto pretende ser un referente en la investigación en este ramo.

Aún no se ha definido de manera fisiopatológica la relación entre estos posibles marcadores de inflamación y su progresión en la placa de aterosclerosis y, por consiguiente, factor de riesgo de infarto agudo de miocardio.

REFERENCIAS

1. Del Castillo Rueda A. Protocolo diagnóstico de las ferritinemias elevadas 2008;10:1299-1301.
2. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009;15:4617-4626.
3. Holay MP, Choudhary AA, Suryawanshi SD. Serum ferritin-a novel risk factor in acute myocardial infarction. *Indian Heart Journal* 2012;173-177.
4. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: The role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun* 2008;30:84-89.
5. Sempos CT, Looker AC, Gillum RE, McGee DL et al. Serum ferritin and death from all causes and cardiovascular disease: the NHANES II Mortality Study. *National Health and Nutrition Examination Study. Ann Epidemiol* 2000;10:441-448.
6. Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.
7. Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannesson GM, et al. Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:102-108.
8. Stampfer MJ, Grodstein F, Rosenberg I, Willett W, Hennekens C. A prospective study of plasma ferritin and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1993;87:688.
9. Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Palosuo T, et al. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. *Eur Heart J* 1994;15:1599-1603.
10. Frey GH, Krider DW. Serum ferritin and myocardial infarct. *West Virginia Medical J* 1994;90:13-15.
11. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberholzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997;96:3300-3307.
12. Aronow WS, Ahn C. Three-year follow-up shows no association of serum ferritin levels with incidence of new coronary events in 577 persons aged >62 years. *Am J Cardiol* 1996;78:678-679.
13. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;331:1159.
14. Toumainen TP, Punnonen K, Nyyssönen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;146:1461-1466.
15. Aronow WS. Serum ferritin is not a risk factor for coronary artery disease in men and women aged >62 years. *Am J Cardiol* 1993;72:347-348.
16. Solymoss BC, Marcil M, Gilfix BM, Gelinas F, et al. The place of ferritin among risk factors associated with coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 1994;5:231-235.
17. Rauramaa R, Vaisanen S, Mercuri M, Rankinen T, et al. Association of risk factors and body iron status to carotid atherosclerosis in middle-aged eastern Finnish men. *Eur Heart J* 1994;15:1020-1027.
18. Kiechl S, Aichner F, Gerstenbrand F, Egger G, et al. Body iron stores and presence of carotid atherosclerosis. Results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1625-1630.
19. Duthie GG, Beattie JAG, Arthur JR, Franklin M, et al. Blood antioxidants and indices of lipid peroxidation in subjects with stable angina. *Nutrition* 1994;10:313-316.
20. Rengstrom J, Tonrvall P, Kallner A, Nilsson J, Hamsten A. Stored iron levels and myocardial infarction at a young age. *Atherosclerosis* 1994;106:123-125.
22. Moore M, Folsom AR, Barnes RW, Eckfeldt JH. No association between serum ferritin and asymptomatic carotid atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1995;141:719-723.
22. van der Schouw YT, Verbeek A, Ruijs J. ROC curves for the initial assessment of new diagnostic tests. *Family Practice* 1992;9:506-511.
23. Eichner JE, Qi H, Moorre WE, Schechter E. Iron measures in coronary angiography patients. *Atherosclerosis* 1998;136:241-245.
24. Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, Makuc DM. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;330:1119-1124.
25. Liao Y, Cooper RS, McGee DL. Iron status and coronary heart disease: Negative findings from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:704-712.
26. Baer DM, Tekawa IS, Hurley LB. Iron stores are not associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:2915-2918.

27. Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Sappanen R, Aromaa A. Body iron stores, dietary iron intake and coronary heart disease mortality. *J Intern Med* 1995;238:223-230.
28. Asperen IA van, Feskens EJM, Bowels CH, Kromhout D. Body iron stores and mortality due to cancer and ischemic heart disease: A 17-year follow-up study of elderly men and women. *Int J Epidemiol* 1995;24:665-670.
29. Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, Wigle DT. Serum iron and fatal acute myocardial infarction. *Epidemiology* 1994;5:243-246.
30. Corti MC, Guralnik JM, Salvi ME, Ferrucci L, et al. Serum iron level, coronary artery disease, and all cause mortality in older men and women. *Am J Cardiol* 1997;79:120-127.
31. Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.
32. Knudman MW, Divitini ML, Olynyk JK, Cullen DJ, Bartholomew HC. Serum ferritin and cardiovascular disease: a 17-year follow-up study in Busselton, Western Australia. *Am J Epidemiol* 2003;158:144-149.
33. Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status: meta-analyses of prospective studies. *Circulation* 1999;99:852-854.
34. Friedrich N, Milman N, Volzke H, Linneberg A, Jorgensen T. Is serum ferritin within the reference range a risk predictor of cardiovascular disease? A population based, long-term study comprising 2874 subjects. *Br J Nutr* 2009;102:594-600.
35. Wolff B, Volzke H, Ludemann J, et al. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania (SHIP). *Stroke* 2004;35:453-457.
36. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1997;96:3300-3307.
37. Menke A, Fernandez-Real JM, Muntner P, Guallar E. The association of biomarkers of iron status with peripheral arterial disease in US adults. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:34.
38. Haidari M, Javadi E, Sanati A, Hajilooi M, Ghanbili J. Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. *Clin Chem* 2001;47:1666-1672.
39. Ikeda Y, Suehiro T, Yamanaka S, et al. Association between serum ferritin and circulating oxidized low-density lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2006;53:665-670.
40. Depalma RG, Hayes VW, Chow BK, et al. Ferritin levels, inflammatory biomarkers, and mortality in peripheral arterial disease: a substudy of the Iron (Fe) and Atherosclerosis Study (FeAST) Trial. *J Vasc Surg* 2010;51:1498-1503.
41. van Tits LJ, Jacobs EM, Swinkels DW, et al. Non-transferrin-bound iron is associated with plasma level of soluble intercellular adhesion molecule-1 but not with *in vivo* low-density lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 2007;194:272-278.
42. Tuomainen TP, Diczfalusy U, Kaikkonen J, Nyyssonen K, Salonen JT. Serum ferritin concentration is associated with plasma levels of cholesterol oxidation products in man. *Free Radic Biol Med* 2003;35:922-928.
43. Brouwers A, Langlois M, Delanghe J, et al. Oxidized low-density lipoprotein, iron stores, and haptoglobin polymorphism. *Atherosclerosis* 2004;176:189-195.
44. Brudevold R, Hole T, Hammerstrom J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS One* 2008;3:3547.
45. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:639-645.
46. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:62-68.
47. Tuomainen TP, Nyyssonen K, Salonen R, et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care* 1997;20:426-428.
48. Stadler N, Lindner RA, Davies MJ. Direct detection and quantification of transition metal ions in human atherosclerotic plaques: evidence for the presence of elevated levels of iron and copper. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:949-954.
49. Lapenna D, Pierdomenico SD, Ciofani G, et al. Association of body iron stores with low molecular weight iron and oxidant damage of human atherosclerotic plaques. *Free Radic Biol Med* 2007;42:492-498.
50. Stanley N, Stadler N, Woods AA, Bannon PG, Davies MJ. Concentrations of iron correlate with the extent of protein, but not lipid, oxidation in advanced human atherosclerotic lesions. *Free Radic Biol Med* 2006;40:1636-1643.
51. Yuan XM, Li W, Baird SK, Carlsson M, Melefos O. Secretion of ferritin by iron-laden macrophages and influence of lipoproteins. *Free Radic Res* 2004;38:1133-1142.
52. Li W, Ostblom M, Xu LH, et al. Cytocidal effects of atheromatous plaque components: the death zone revisited. *FASEB J* 2006;20:2281-2290.
53. Holay MP, Choudhary AA, Suryawanshi SD. Serum ferritin—a novel risk factor in acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2012;64:173-177.
54. Dominguez-Rodriguez A, Carrillo-Perez TM, Hernandez-Garcia C, Arroyo-Ucar E, et al. Serum ferritin and acute coronary syndrome: a strong prognostic factor? *Int J Cardiol* 2011;152:129-130.
55. Loncar R, Flesche CW, Deussen A. Myocardial ferritin content is closely related to the degree of ischaemia. *Acta Physiol Scand* 2004;180:21-28.



Metas de control de la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica sin tratamiento dialítico

RESUMEN

La hipertensión arterial es un problema con alta prevalencia mundial, su asociación con la insuficiencia renal, como causa o consecuencia, incrementa la morbilidad y la mortalidad secundarias a ésta; se han publicado guías de tratamiento del paciente hipertenso, pero aún hay controversia respecto del paciente con enfermedad renal crónica sin tratamiento dialítico. Este artículo revisa la evidencia disponible acerca de los mecanismos posibles de acción de la hipertensión arterial en la insuficiencia renal y sus consecuencias; también propone el tratamiento y las metas control de las cifras de presión arterial.

Palabras clave: hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, no en diálisis.

Ramón Ruiz-Mejía¹
Luz María Ortega-Olivares³
Rodrigo Suárez-Otero²

¹ Departamento de Nefrología.

² Departamento de Enseñanza e Investigación.
Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos, Toluca,
Estado de México.

³ Departamento de Nefrología, Centro Médico
ISSEMyM, Toluca, Estado de México.

Goals of blood pressure control in patients with chronic renal disease without dialytic treatment

ABSTRACT

Background: Hypertension is a problem with a high worldwide prevalence, its association with renal failure as a cause or a consequence increase morbidity and mortality due to hypertension; guidelines have been published for hypertensive patients but there is controversy in those patients with chronic kidney disease without dialysis. The available evidence on potential mechanisms and consequences of hypertension are reviewed. Approach and goals of blood pressure are proposed.

Key words: hypertension, chronic renal disease, not on dialysis.

Recibido: 15 de julio 2014

Aceptado: 24 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. Ramón Ruiz Mejía
Departamento de Nefrología
Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos
Av. Dr. Nicolás San Juan s/n
50010 Toluca, Estado de México
girugt@mail.com

Este artículo debe citarse como
Ruiz-Mejía R, Ortega-Olivares LM, Suárez-Otero R.
Metas de control de la presión arterial en pacientes
con enfermedad renal crónica sin tratamiento dialítico.
Med Int Méx 2014;30:675-686.

ANTECEDENTES

La hipertensión arterial, considerada una epidemia mundial, afecta aproximadamente a mil millones de personas y es el factor de riesgo más común de mortalidad cardiovascular, cerebrovascular y de insuficiencia renal.¹ La Organización Mundial de la Salud reportó en 2012 una prevalencia mundial de hipertensión en hombres de 29.2% y de 24.8% en mujeres; en México, entre los años 2000 y 2006 la prevalencia fue de 31.6% en adultos mexicanos² y es una de las principales causas de hospitalización. En 2013 se describió que la hipertensión arterial afecta a 31.5% de la población mexicana adulta, lo que demuestra estabilidad en la prevalencia de esta enfermedad entre 2000 y 2012. En 2004 se calculó que de las 58.8 millones de muertes totales, la hipertensión arterial fue la causa de 7.5 millones, de las que 51% fue por enfermedades cerebrovasculares y 45% por cardiopatía isquémica.³ Diversos estudios clínicos demostraron que el tratamiento óptimo de la hipertensión arterial reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁴ Asimismo, es frecuente que, al incrementarse la edad, se asocien otros factores de riesgo, esto aunado a factores modificables como la obesidad, los trastornos metabólicos en general y cambios en el estilo de vida, como la ingestión excesiva de sodio y alcohol, inadecuada ingestión de frutas, verduras y potasio y sedentarismo, entre otros, mismos que, de manera individual o agrupados, conllevan aumento del riesgo de mortalidad atribuible a esta enfermedad.⁵

Desde el punto de vista renal, 10 a 13% de los adultos de Estados Unidos sufren algún grado de enfermedad renal crónica (ERC) y ésta incrementa la prevalencia de hipertensión arterial. En México, un estudio reportó que de 52,000 pacientes que estaban en terapia sustitutiva, cerca de 80% era atendido por el Instituto Mexicano del Seguro Social, las dos primeras

causas eran la diabetes mellitus en 48.5% y la hipertensión arterial en 19%.^{6,7} Al considerar que la hipertensión arterial puede ser causa y consecuencia de la enfermedad renal crónica, su prevalencia en este grupo de pacientes se incrementa a medida que la enfermedad progresa a estadios más avanzados; así, mientras en el estadio 1 la prevalencia de hipertensión es de 35.5%, en los estadios 4 y 5 llega a ser de 84.1 y 86%, respectivamente. La causa de la lesión renal incide en la prevalencia, la hipertensión arterial es más frecuente en pacientes con enfermedad glomerular crónica en comparación con la nefritis intersticial crónica. Respecto de las enfermedades glomerulares, la hipertensión es más común en la glomerulonefritis focal y segmentaria –que afecta a 75-80% de los pacientes–, glomerulonefritis membranoproliferativa –que afecta a 70-75% de los pacientes–, glomerulonefritis mesangiocapilar –que afecta a 40-45% de los pacientes– y nefropatía por IgA, que afecta a 40% de los pacientes.

En los pacientes con diabetes mellitus, 90% tiene hipertensión arterial, lo que es aún más marcado con albuminuria mayor de 300 mg/24 horas (Cuadro 1).⁸

Patogénesis

La patogénesis de la hipertensión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica que aún no se encuentran en diálisis es multifactorial. Se han descrito diversos mecanismos, causas y alteraciones estructurales que no son excluyentes entre

Cuadro 1. Prevalencia de hipertensión en la enfermedad renal diabética

Diabetes mellitus	Prevalencia (%)
Tipo 1 y albuminuria < 300 mg/24 h	30-50
Tipo 1 y albuminuria > 300 mg/24 h	65-88
Tipo 2 y albuminuria < 300 mg/24 h	40-83
Tipo 2 y albuminuria > 300 mg/24 h	78-96



sí y que incluyen: 1) el bajo peso al nacimiento como causa primaria de hipertensión arterial, consecuencia del número reducido de nefronas, que se ha observado en series de autopsias de adultos, 2) cambios morfológicos y funcionales arteriales que afectan la distensibilidad. Esto se ha atribuido a la alteración del metabolismo calcio-fósforo (hiperparatiroidismo secundario). Los cambios morfológicos evidencian un incremento en el grosor íntima-media, hiperplasia de las células del músculo liso y calcificación de la media.^{9,10} 3) Alteración en la natriuresis por presión, en la que disminuye la eliminación de sodio en el riñón.¹¹ Esto provoca el incremento en el volumen extracelular y elevación secundaria de la presión arterial. Sin embargo, esta elevación no puede mantenerse solamente por el aumento de volumen extracelular, a menos que exista aumento en la resistencia vascular periférica. 4) Aumento en la absorción de sodio en el túbulo proximal.¹² 5) Aumento en la producción de ouabaina endógena que induce hipertensión arterial; el mecanismo por el que se incrementa la presión arterial es el sistema nervioso central que activa los receptores de angiotensina II.¹³ 6) Sobreactividad de los canales epiteliales de sodio en el sistema nervioso central, conduciendo a hipertensión arterial sensible a sal por el incremento en la concentración de sodio en el líquido cefalorraquídeo.¹⁴ 7) Incremento de los factores que aumentan la resistencia vascular en pacientes con enfermedad renal crónica,^{15,16} éstos incluyen: incremento en la producción de endotelina, de la sustancia endógena similar a la digital, de las concentraciones séricas de arginina-vasopresina (AVP), del inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa asimétrica dimetilarginina (ADMA), reducción en la generación de vasodilatadores como el óxido nítrico y desproporción en la producción de prostaglandinas vasoconstrictoras-vasodilatadoras. 8) Elevación de las especies reactivas de oxígeno en ratas urémicas (vasoconstrictor directo).¹⁷ 9) Hiperuricemia crónica que se asocia con disminución en la liberación de óxido nítrico endotelial y con la

estimulación del sistema renina angiotensina.¹⁸ 10) Apnea obstructiva del sueño a través de la desaturación de oxígeno, lo que activa los quimiorreceptores conectados con el sistema nervioso simpático elevando la presión arterial¹⁹ y, finalmente, 11) el incremento en la actividad de renina plasmática y en las concentraciones de angiotensina II.²⁰

1. Otros mecanismos descritos consisten en:

- La activación del sistema nervioso simpático mediada por:
- Elevación sérica de leptina.
- Acumulación de ADMA que inhibe la producción de óxido nítrico cerebral.
- Isquemia renal.
- Alteración en la producción de óxido nítrico-angiotensina II en el hipotálamo.
- Elevación de epinefrina circulante.
- Activación del adrenergico receptor alfa 1 mediado por catecolaminas.
- Deficiencia de renalasa, que es secretada por los riñones y metaboliza catecolaminas circulantes regulando la presión arterial.²¹
- Alteración en la regulación del sistema fagocítico mononuclear en el intersticio de la piel, que secuestra sodio y cloro incrementando la presión arterial.²²
- Regulación del sistema de incretinas en la presión arterial.²³ Se ha descrito que disminuye la resistencia vascular mediante la vía óxido nítrico, con incremento de diuresis y natriuresis al inhibir la absorción de sodio en el túbulo proximal y aumento en la secreción del péptido natriurético auricular vía activación del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP-1).
- Elevación de citocinas inflamatorias circulantes, como factor de necrosis tumoral e interleucina 6, presentes en la hipertensión arterial esencial.

- Elevación de interleucina 17, que promueve la hipertensión arterial al reducir la óxido nítrico sintetasa.²⁴
- La eliminación de células B y T al administrar micofenolato de mofetilo en pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión disminuye esta última.²⁵

Debido a que la hipertensión arterial es un factor de riesgo de la progresión de la enfermedad renal crónica y de las complicaciones cardiovasculares, los pacientes tienen más probabilidad de fallecer por estas últimas complicaciones que de requerir diálisis. Una vez que aparece la enfermedad renal crónica, los pacientes con diálisis tienen 10 a 20 veces más riesgo de complicaciones cardiovasculares y todas las causas de mortalidad que la población general correspondiente a su edad, con mortalidad cardiovascular mayor a 50%.²⁶ Diversos estudios comunitarios han demostrado que el control de la hipertensión arterial es más bajo en pacientes con enfermedad renal crónica que en sujetos sin ella; esta diferencia es más pronunciada en la población geriátrica.²⁷ Por tanto, la administración del tratamiento hipertensivo adecuado permitirá retardar la progresión de la enfermedad renal crónica y disminuir las complicaciones cardiovasculares.

Evaluación

En general, la evaluación inicial del paciente con hipertensión arterial debe:

- Confirmar en primer término el diagnóstico de hipertensión arterial.
- Descartar causas secundarias de hipertensión arterial.
- Evaluar el riesgo cardiovascular.

Las recomendaciones para la medición de la presión arterial establecidas en las guías clínicas

son similares a lo descrito en la población general y continúan siendo utilizadas en las guías de tratamiento de la hipertensión arterial,²⁸ por lo que pueden tomarse en cuenta para su diagnóstico, evaluación y seguimiento cualquiera de las siguientes: 1) presión arterial de consultorio o clínica. 2) Presión arterial fuera del consultorio, evaluada con monitoreo ambulatorio de la presión arterial y el monitoreo ambulatorio de la presión arterial en casa. 3) Monitoreo electrónico de la presión arterial.²⁹ Para la toma de la presión arterial se sugiere utilizar un dispositivo oscilométrico automatizado calibrado y validado o realizar la toma de manera manual con baumanómetro de mercurio, en un ambiente quieto y relajado, con el paciente sentado cómodamente por al menos cinco minutos en una silla, utilizando un brazalete de tamaño adecuado para el brazo, evitando la ingestión de café y tabaco, sin actividad física durante al menos 30 minutos y con vaciamiento vesical. Las guías KDOQI (*Kidney Disease: Outcomes Quality Initiative*) recomendaron en 2004 el monitoreo ambulatorio de la presión en pacientes con: hipertensión arterial de bata blanca, hipertensión resistente a tratamiento, hipertensión episódica y disfunción autonómica, mientras que en 2011 las guías NICE del Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido recomendaron, además, el monitoreo ambulatorio de la presión arterial para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial en pacientes con una presión arterial de consultorio mayor de 140/90 mmHg.³⁰ Actualmente, la automedición de la presión arterial en el domicilio y el monitoreo ambulatorio de la misma tienen gran importancia porque, aun en el caso de control de la presión arterial en la consulta externa, constituye un factor de riesgo de daño renal y enfermedad cardiovascular; los estudios recientes señalan que estas mediciones se correlacionan mejor con lesión orgánica y son superiores en la estimación de la morbilidad y mortalidad cardiovascular que la presión arterial tomada periódicamente



en la consulta externa, además, la automedición de la presión arterial en el domicilio es superior en términos de aceptación y preferencia por los pacientes hipertensos por su fácil uso, comodidad y menor restricción en el horario.³¹ Sin embargo, es deseable que el paciente acuda con su dispositivo a una consulta para capacitarlo en el uso adecuado del dispositivo.

Metas de tratamiento

Por más de una década, varias guías de práctica clínica recomendaron diversas metas en las cifras de presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin diabetes mellitus y con o sin albuminuria, a pesar de la escasa evidencia de estudios con distribución al azar con diferentes metas de presión arterial (Cuadro 2).³² Los valores de presión arterial menores de 130/80 mmHg en pacientes con enfermedad renal crónica los recomendaron las guías JNC VII y las de práctica clínica KDOQI, al observar que el riesgo cardiovascular se duplica al incrementar la presión arterial sistólica más de 20 mmHg y

la diastólica más de 10 mmHg de una presión arterial mayor de 115/75 mmHg. Con base en estos estudios, las guías para pacientes con riesgo cardiovascular elevado (diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca) sugieren mantener cifras de presión arterial menores de 130/80 mmHg. No hay estudios grandes que sugieran objetivos de presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica y riesgo cardiovascular bajo, por lo que las guías KDIGO extrapolaron las recomendaciones para pacientes en riesgo alto con enfermedad renal crónica para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares manteniendo cifras tensionales <130/80 mmHg.³³ En la actualidad, las guías KDIGO 2012 hacen 21 recomendaciones usando el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) basadas en el grado de evidencia y no emiten recomendaciones nivel 1A, el grado predominante de recomendaciones es el 2D, evidencia considerada de baja calidad (Figura 1). Recientemente el JNC 8 (Cuadro 3) publicó³⁴ nueve recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión arterial abordando

Cuadro 2. Objetivos de cifras de presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica

Relación albuminuria-creatinuria	No diabéticos			Diabéticos		
	Normal	Microalbuminuria	Macroalbuminuria	Normal	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
ESC/ESH, 2013	140/90	130/80	130/80	140/85	130/80	130/80
KDIGO, 2012	140/90	130/80	130/80	140/90	130/80	130/80
KHA-CARI	140/90	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80
NFH Aus, 2008	130/80	130/80	125/75*	130/80	130/80	125/75*
NZ Guidelines Group, 2012	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80
NV DPA, 2012	140/90	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80
JNC VII, 2003	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80	130/80
NICE	140/90	140/90	130/80*	130/80	130/80	130/80
UK Renal Association, 2011	140/90	140/90	130/80	130/80	130/80	130/80
JNC 8, 2014	<140/90+	<140/90	<140/90	<140/90	<140/90	<140/90

* Recomendado si la proteinuria es mayor de 1 g/día.

+ JNC 8. Pacientes mayores de 60 años con presión arterial menor de 150/90 mmHg y menores de 60 años con presión arterial menor de 140/90 mmHg.

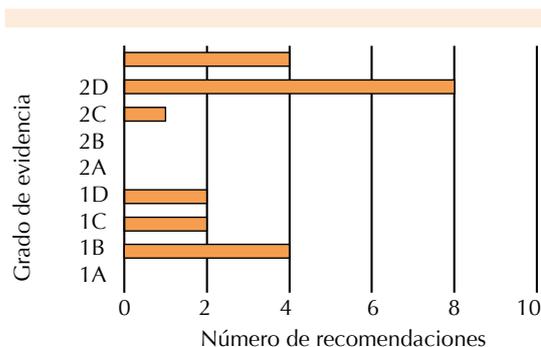


Figura 1. Número de recomendaciones por grado de evidencia de las guías KDIGO.

Cuadro 3. Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión según la JNC 8

Edad	Objetivo de presión arterial (mmHg)	Grado de evidencia
> 60 años	< 150/90	A
	PAS < 140*	E
30 a 60 años	PAD < 90	A
18 a 29 años	PAD < 90	E
< 60 años	PAS < 140	E
> 18 años [†]	< 140/90	E

* Tratamiento tolerado sin efectos adversos.
[†] Con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus.
 Grados de recomendación basados en el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de Estados Unidos.

al paciente con enfermedad renal crónica con base en la tasa de filtración glomerular (< 60 mL/min/1.73 m²SC) y en la edad (menores o mayores de 70 años); nuevamente, a pesar de la calidad de la evidencia (grado E), los análisis *post hoc* mencionan que el pronóstico de la función renal de los pacientes con proteinuria mayor a 3 g/día mejora al disminuir la presión arterial a menos de 130/80 mmHg.

Otros estudios, cuyos objetivos fueron retrasar la progresión de enfermedad renal al reducir la proteinuria, el grado de deterioro en la tasa de filtración glomerular como punto final o ambos, demostraron beneficios con cifras

más bajas de presión arterial (menor a 130/80 mmHg) en pacientes con enfermedad renal crónica no diabéticos al tener una relación proteinuria-creatinuria > 300 mg/g. El estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) evidenció que en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3, el control agresivo de la presión arterial (presión arterial media < 92 mmHg, equivalente a una presión arterial de 125/75 mmHg), disminuyó la progresión de la enfermedad renal en pacientes con proteinuria mayor a 1 g/día, beneficio mucho más marcado en los que tenían proteinuria mayor a 3 g/día.³⁵ El estudio AASK distribuyó al azar dos grupos de pacientes con presión arterial media menor de 95 mmHg vs 102-107 mmHg tratados con metoprolol, ramipril o amlodipino y demostró una disminución de la progresión del daño renal con la administración de ramipril, beneficio también marcado en los que tenían proteinuria mayor de 300 mg/día.³⁶ El estudio ABCD demostró que la presión arterial 128/75 vs 131/81 mmHg reduce de manera importante la progresión de la nefropatía diabética incipiente.³⁷

A pesar de tener diversas opciones de tratamiento para pacientes con enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis, diabéticos y no diabéticos, no se discute que el control de la presión arterial tiene beneficios nefroprotectores y cardioprotectores con cifras de 125/75 a 140/90 mmHg; sin embargo, los beneficios anticipados (reducción de la proteinuria) y los riesgos (hipotensión arterial) deben individualizarse; el Cuadro 4 señala las metas en el control de la presión arterial.

Valoración y tratamiento

Diversos factores están presentes en pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica y deben tomarse en cuenta al tratar la hipertensión arterial: 1) algunos estudios indican que una tasa de filtración glomerular baja es un factor de riesgo subsecuente de enfermedad renal



Cuadro 4. Metas de presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis

	Enfermedad renal crónica	
	Diabética	No diabética
Excreción de proteínas < 300 mg/día	< 130/80 mmHg	< 140/90 mmHg
Albuminuria 30-300 mg/día		
Excreción de proteínas 300 mg-1 g/día	< 130/80 mmHg	< 130/80 mmHg
Albuminuria 300 a 500 mg/día		
Proteinuria > 1 g/día	< 130/80 mmHg	< 130/80 mmHg
Albuminuria > 500 mg/día	125/75 mmHg*+	125/75 mmHg*+

* Pacientes jóvenes.

+ Considerar comorbilidad.

terminal, por lo que el grado de decremento en la tasa de filtración glomerular es más rápido en pacientes con filtración glomerular baja.³⁸ 2) Aproximadamente 60% de los pacientes hipertensos tiene dislipidemia y 40% de los pacientes con dislipidemia son hipertensos. La hipertrigliceridemia y las concentraciones disminuidas de HDL se asocian con el inicio de enfermedad renal hipertensiva.³⁹ 3) El tabaquismo se ha asociado con un alto grado de deterioro en la función renal en pacientes diabéticos y en pacientes con nefroesclerosis hipertensiva en comparación con los no fumadores. 4) En pacientes con enfermedad renal crónica, la elevación de la presión arterial sistólica es un fuerte factor de predicción de insuficiencia cardíaca. 5) Los pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial tienen más probabilidad de padecer infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular que los pacientes hipertensos sin enfermedad renal crónica. 6) Aunque disminuir las cifras de presión arterial puede retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica en no diabéticos, es prudente considerar los siguientes aspectos, a pesar de que se ha re-

portado beneficio en pacientes con proteinuria mayor a 1 g/día al mantener una presión arterial menor de 125/75 mmHg, estudios previos han demostrado mayor riesgo de enfermedad vascular cerebral cuando la presión arterial sistólica es mayor de 120 mmHg o de infarto de miocardio cuando la presión arterial diastólica es mayor de 80 mmHg.^{40,41} La combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina es efectiva para reducir la proteinuria, pero incrementa el riesgo de duplicar los valores de creatinina o de requerir diálisis;⁴² en los pacientes con disfunción autonómica, hipotensión ortostática y enfermedad vascular periférica severa puede no ser recomendable mantener cifras de presión arterial menores de 130/80 mmHg.

La valoración de pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial también debe incluir: valoración de la dieta y del estilo de vida, con insistencia en el tabaquismo, el ejercicio físico y la valoración del peso corporal porque el síndrome metabólico incrementa el riesgo de enfermedad renal crónica, una historia médica completa, concentraciones de hemoglobina A1C, química de rutina con análisis de orina, cociente albuminuria-creatinuria, estudios serológicos específicos y ultrasonido renal,⁴³ hemoglobina y panel lipídico. La dislipidemia y la anemia pueden incrementar el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica en algunos pacientes.⁴⁴

Tratamiento no farmacológico

Todos los pacientes deben ser educados en la modificación del estilo de vida, que incluye: abstinencia de tabaquismo, práctica regular de ejercicio aeróbico, consumo moderado de alcohol, pérdida de peso y disminución de la ingestión de sodio en la dieta. La dieta rica en frutas, alta en fibra y baja en grasa saturada es efectiva para reducir la presión arterial.⁴⁵

Tratamiento farmacológico

Los diversos estudios clínicos con distribución al azar del tratamiento antihipertensivo concluyen que el beneficio en la disminución de la presión arterial es indiscutible e independiente del medicamento administrado; los metanálisis disponibles no han demostrado relevancia clínica ni diferencias entre las clases de medicamentos antihipertensivos.⁴⁶

Las guías actuales confirman la administración de diversos grupos de antihipertensivos, como monoterapia o combinados:⁴⁷

- Diuréticos, incluyen tiazídicos, clortalidona e indapamina.
- Beta-bloqueadores.
- Calcioantagonistas.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- Bloqueadores del receptor de angiotensina.

Tratamiento farmacológico de pacientes con enfermedad renal crónica diabética

Para los pacientes con enfermedad renal crónica por diabetes mellitus, las guías KDOQI recomiendan mantener en etapa no dialítica cifras de presión arterial menores de 130/80 mmHg al observar en diversos estudios clínicos un riesgo incrementado de nefropatía diabética o de empeorarla, porque una presión arterial sistólica elevada predice progresión rápida de la nefropatía diabética.

En los pacientes con diabetes tipo 1 y macroalbuminuria los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son más efectivos que otros medicamentos antihipertensivos en reducir la albuminuria, la tasa de filtración glomerular y la insuficiencia renal.⁴⁸

La evidencia es insuficiente respecto de la eficacia de los bloqueadores del receptor de angiotensina en pacientes con diabetes tipo 1 y enfermedad renal; sin embargo, debido a que ambos inhiben el sistema renina angiotensina, los bloqueadores del receptor de angiotensina pueden ser efectivos como los IECA en disminuir la progresión de la enfermedad renal y pueden administrarse como alternativa en los pacientes que no toleren los IECA.

En los pacientes con diabetes tipo 2 con macroalbuminuria, los resultados de dos grandes estudios demostraron la superioridad de los bloqueadores del receptor de angiotensina sobre otros medicamentos antihipertensivos en disminuir la progresión de la enfermedad renal. Los IECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina demostraron eficacia similar en disminuir la progresión de la enfermedad renal causada por la diabetes tipo 2;⁴⁹ dos estudios demostraron una reducción significativa en la proteinuria con presión arterial menor de 125/75 mmHg y disminución en la progresión de la enfermedad renal con presión arterial sistólica de 128 mmHg. A pesar de que la combinación de IECA y bloqueadores del receptor de angiotensina puede reducir la proteinuria mucho más que un solo agente, esta combinación es nociva en términos de efectos adversos y pronóstico renal.⁵⁰

Debido a que la mayoría de los pacientes diabéticos con hipertensión arterial requieren la administración de dos o más medicamentos para lograr cifras de presión arterial menores de 130/80 mmHg, la combinación de IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina con diuréticos ha demostrado mejor control de la presión arterial, incluso la asociación de IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina con carvedilol.⁵¹ Los bloqueadores del canal de calcio no dihidropiridínicos tienen favorables efectos contra la evolución de la enfermedad



renal crónica por diabetes mellitus, mientras que los bloqueadores del canal de calcio dihidropiridínicos no deben administrarse solos o de primera línea antihipertensiva y pueden combinarse de manera segura con IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina.

Tratamiento farmacológico de pacientes con enfermedad renal crónica no diabética

Para el tratamiento de la hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica no diabética, como las enfermedades glomerulares (excepto diabetes), tubulointersticiales crónicas, la enfermedad vascular renal y la quística renal, las guías KDOQI recomiendan mantener cifras de presión arterial menores de 130/80 mmHg.

La administración de IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina en estos pacientes retarda la progresión de la enfermedad renal de manera más efectiva en pacientes con concentraciones altas de proteinuria.^{52,53}

El estudio MDRD reportó que el pronóstico de la función renal mejora al disminuir la presión arterial a cifras de 125/75 mmHg en pacientes con proteinuria > 1 g/día; asimismo, el estudio AASK demostró un pronóstico favorable en la función renal al disminuir la presión arterial en pacientes con proteinuria preexistente (> 500 mg/día) al reducir la elevación al doble de creatinina sérica o de insuficiencia renal.

Al considerar los efectos benéficos de los IECA como nefroprotectores, las guías KDOQI recomiendan estos medicamentos como primera elección en pacientes con enfermedad renal crónica no diabética y proteinuria, manteniendo una presión arterial menor de 130/80 mmHg.

Puede considerarse disminuir la presión arterial a cifras menores de 125/75 mmHg en pacientes

con proteinuria > 1 g/día; sin embargo, debe evitarse disminuir la presión arterial sistólica a menos de 110 mmHg.⁵³

Los bloqueadores del receptor de angiotensina son tan efectivos como los IECA en disminuir la progresión de la enfermedad renal crónica no diabética y pueden prescribirse como alternativa si existe contraindicación a los IECA.

No se recomienda la combinación de IECA y bloqueadores del receptor de angiotensina porque no ha demostrado preservar la función renal o mejorar el pronóstico cardiovascular, incluso, lo altera de manera negativa, a pesar de que esta combinación reduce la proteinuria más que su administración por separado.⁵⁴

No se recomienda la combinación de antagonistas de aldosterona con IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina por la falta de beneficio clínico y el riesgo de hipercalcemia.⁵⁵

Las guías del JNC previas y actuales recomiendan la administración de IECA a todos los pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica no diabética como medicamento de elección; en pacientes sin proteinuria se sugiere administrar bloqueadores del canal de calcio dihidropiridínicos solos o en combinación con diurético; en los pacientes con proteinuria mayor de 300 mg/día no se recomienda como terapia inicial, sino en combinación con IECA o bloqueadores del receptor de angiotensina.

Consideraciones finales

Las guías de práctica clínica no son reglas; si bien proporcionan un marco de referencia en cuanto a la evidencia clínica disponible, cualquier plan de tratamiento debe individualizarse con base en las características del paciente, la existencia de comorbilidades, el estilo de vida, los posibles efectos secundarios de la medica-

ción, problemas de costo y de apego, con el objetivo de buscar efectos nefroprotectores y cardioprotectores.

Debido a que el objetivo principal del tratamiento farmacológico en la hipertensión es alcanzar y mantener las metas de presión arterial, es necesario reforzar las intervenciones en el estilo de vida que deben mantenerse durante todo el tratamiento, porque a pesar de los esfuerzos en proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia, muchas de las recomendaciones aún se basan en la opinión de expertos.

La dosis antihipertensiva debe individualizarse en cada paciente titulando la dosis para alcanzar una meta en el lapso de dos a cuatro semanas sin tomar más de dos meses en alcanzarla; para reducir al mínimo los posibles efectos adversos se sugiere iniciar con la dosis más baja y después titularla a la dosis máxima, agregando un segundo o tercer medicamento con base en la respuesta clínica; si bien el esquema escalonado y la selección del fármaco de acuerdo con las diferentes guías queda a discreción del médico tratante, hay suficiente evidencia para sugerir de manera inicial el tratamiento que se muestra en el Cuadro 5.

Cuadro 5. Tratamiento antihipertensivo inicial

Población general	IECA, bloqueador del receptor de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio o diuréticos
Con diabetes	IECA, bloqueador del receptor de angiotensina, bloqueador de los canales de calcio, diuréticos
Con enfermedad renal crónica	IECA, bloqueador del receptor de angiotensina o bloqueador de los canales de calcio

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

REFERENCIAS

1. The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2571.
2. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, et al. Hypertension in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Méx* 2010;52:63-71.
3. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected Major Risks. Geneva: World Health Organization 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf. (revisado el 20 Julio 2014).
4. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
5. Whelton PK, He J, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the national high blood pressure education program. *JAMA* 2002;228:1882-1888.
6. Amato D, Alvarez C, Limones M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in a urban Mexican population. *Kid Int* 2005;68:11-17.
7. Paniagua R, Ramos A, Fabian R, et al. Peritoneal dialysis in Latin America, chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:405-409.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37:14-80.
9. Mortiz KM, Singh RR, Probyn ME, et al. Developmental programming of a reduced nephron endowment: more than just a baby's birth weight. *A J Phys* 2009;296:1-5.
10. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383-392.
11. Guyton AC, Coleman TG, Young DB, et al. Salt balance and long-term blood pressure control. *Annu Rev Med* 1980; 31:15-27.
12. Lifton RP. Genetic dissection of human blood pressure variation: common pathways from rare phenotypes. *Harvey Lect* 2004-2005;100:71-101.
13. Leenen FH. The central role of the brain aldosterone-ouabain pathway in salt-sensitive hypertension. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:1132-1139.
14. Van Huysse JW, Amin MS, Yang B, et al. Salt induced hypertension in a mouse model of Liddle syndromes mediated by epithelial sodium channels in the brain. *Hypertension* 2012;60:691-698.
15. Kohan DE. Endotelins in the normal and disease kidney. *Am J Kidney Dis* 1997;29:2-26.



16. Gavras H, Ribeiro AB, Kohlmann O, et al. Effects of a specific inhibitor of the vascular action of vasopressin in humans. *Hypertension* 1984;6:1-156.
17. Vaziri ND. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:93-99.
18. Feig DI, Kang D, Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;358:1811-1821.
19. Fleischmann G, Fillafer G, Matterer H, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with suspected sleep apnoea. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:181-186.
20. Harrap SB, Davies DL, Macnicol AM, et al. Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of young adult with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1991;40:501-508.
21. Desir GV. Renalase deficiency in chronic kidney disease, and its contribution to hypertension and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:181-185.
22. Wiig H, Schröder A, Neuhofer W, et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest* 2013;123:2803-2815.
23. Rao A, Nistala R. Is there a role for the incretin system in blood pressure regulation? *Curr Hypertens Rep* 2014;16:417.
24. Nguyen H, Chiasson V, Chatterjee P, et al. Interleukin 17 causes rho-kinase mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res* 2013;97:696-704.
25. Herrera J, Ferrebus A, Macgregor EG, et al. Mycophenolate mofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:218.
26. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147-152.
27. Parikh Nisha I, Hwang Shih-Jen, Larson Martin G, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med* 2006;166:1884-1891.
28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159-2221.
29. Cohen DL, Huan Y, Townsend RR. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* 2014. Article in Press.
30. National Clinical Guideline Centre (UK) Hypertension: The clinical management of primary hypertension in adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. (NICE Clinical Guidelines, No. 127). London: Royal College of Physicians 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/> (revisado el 20 de julio 2014).
31. Nasothimiou EG, Karpettas N, Dafni MG, et al. Patient's preference for ambulatory *versus* home blood pressure monitoring. *J Human Hypert* 2014;28:224-229.
32. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
33. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1-290.
34. James PA, Oparil SL, Carter B, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). Special Communication *JAMA* 2013;284:427.
35. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995;123:754.
36. Wright Jr JT, Bakris G, Greene T, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-2431.
37. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy, and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086.
38. Toto RD, Mitchel HC, Smith RD, et al. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995;48:851-859.
39. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, et al. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: A report from the African American Study of Kidney Disease (ASSK) Trial. ASSK Pilot Study Investigators. *Kidney Int* 1997;51:244-252.
40. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril. The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-636.
41. Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, et al. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:960-966.
42. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.
43. Toto DR. Treatment of hypertension in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2005;25:435-439.
44. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753-760.
45. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary

- Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
46. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544.
 47. Thomas G, Shishehbor M, Brill D, et al. New hypertension guidelines: One size fits most? *Clev Clin J Med* 2014;81:178-188.
 48. Parving HH, Hovind P. Microalbuminuria in type 1 and type 2 diabetes mellitus: evidence with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating early and preventing clinical nephropathy. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:387-393.
 49. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade *versus* converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-1961.
 50. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system *versus* maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874-1880.
 51. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-2236.
 52. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-1863.
 53. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al, AIPRD Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibition and progression of renal disease: proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131-1140.
 54. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-124.
 55. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:542-551.



Ataque renal. Propuesta de un nuevo concepto

RESUMEN

La lesión renal aguda tiene una incidencia de 2.1 por cada 1,000 habitantes, semejante a la del infarto agudo de miocardio. La lesión renal aguda es una enfermedad fascinante y de compleja caracterización debido a la falta de una definición aceptada. En la práctica, el diagnóstico de lesión renal aguda se ha hecho tradicionalmente con base en cambios en la creatinina sérica y en la diuresis, lo que causa confusión entre los conceptos de lesión renal y disfunción renal. Asimismo, se han usado diferentes términos para definir este padecimiento, entre los que destacan: necrosis tubular aguda, insuficiencia renal aguda o enfermedad renal aguda, lo que crea más confusión y retardo en el diagnóstico y tratamiento. Por ello, se han desarrollado varios consensos con el objetivo de unificar criterios definitorios, entre los que destacan el RIFLE, AKIN y KDIGO, a los que se han agregado diferentes biomarcadores. De manera semejante al concepto de ataque cardíaco, se ha propuesto el de ataque renal con el objetivo de evaluar de manera integral y temprana a la lesión renal aguda. El objetivo de este artículo es proponer el concepto de ataque renal en el enfermo grave como una nueva herramienta para la evaluación de la lesión renal aguda.

Palabras clave: ataque renal, lesión renal aguda.

Renal attack. A proposal of a new concept

ABSTRACT

Acute kidney injury is common with an incidence of 2.1/1,000 persons, similar to that of acute myocardial infarction, and is a major independent risk factor for death in the critically ill patients. Acute kidney injury is today facing a complex phase of characterization due to a lack of an accepted definition. In practice the diagnosis of acute kidney injury has so far been made based on changes in serum creatinine or urinary output, confounding between concepts of kidney injury and kidney dysfunction. On the other hand, different names have been used to define this disorder, such as acute tubular necrosis, acute renal failure or acute kidney disease, which creates more confusion and delayed diagnosis and treatment. For this reason recently several consensus have been developed to define this entity, which resulted in RIFLE and AKIN criteria and KDIGO guidelines, including different biomarkers. Similar to concept of heart attack has been proposed renal attack for a comprehensive and early assessment of acute kidney injury. The aim of this paper is to propose the concept of renal attack in the critically ill as a new tool for assessing acute kidney injury.

Key words: renal attack, acute kidney injury.

Raúl Carrillo-Esper¹
Manuel Alejandro Díaz-Carrillo²
Agustín Omar Rosales-Gutiérrez²
Ángel Augusto Pérez-Calatayud²
José Martín Meza-Márquez²
Carlos Adrián Chávez-Mendoza²

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

² Residente de Medicina Crítica, Unidad de Terapia Intensiva.

Fundación Clínica Médica Sur.

Recibido: 30 de mayo 2014

Aceptado: 22 de septiembre 2014

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

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Díaz-Carrillo MA, Rosales-Gutiérrez AO, Pérez-Calatayud AA y col. Ataque renal. Propuesta de un nuevo concepto. Med Int Méx 2014;30:696-706.



ANTECEDENTES

El término “ataque” se refiere al acontecimiento repentino de algún mal o enfermedad; denota un contexto de urgencia con repercusiones importantes a corto, mediano y largo plazos. Su descripción inicial permite denotar un contexto en el que su uso contribuirá al progreso de su tratamiento enfocando la atención principal en el reconocimiento del problema base, el desarrollo de una intervención adecuada y oportuna por parte del médico y el establecimiento de más protocolos de investigación.¹

El término “lesión renal aguda” en muchas ocasiones es subestimado y en otras, no del todo entendido por parte de médicos e investigadores;² a su vez, es escasamente entendido por la población general. Es posible que esta falta de comprensión y de enfoque haya contribuido a la limitada evolución en su diagnóstico y tratamiento a lo largo de muchos años. El uso de otros términos, como “enfermedad renal aguda”, “falla renal aguda”, “necrosis tubular aguda” o “insuficiencia renal aguda” tienen características y deficiencias similares. Sin embargo, el efecto final de todas es el daño estructural o funcional agudo.

Con base en lo anterior, el objetivo de este trabajo es proponer el término de ataque renal comparándolo con una entidad sumamente conocida: el ataque cardiaco.

Epidemiología de la lesión renal aguda

En la actualidad, la lesión renal aguda es cada vez más frecuente y se asocia con incremento de la morbilidad y la mortalidad. La lesión renal aguda es un síndrome que se distingue por pérdida súbita de la función renal asociada con oliguria que aumenta la morbilidad y la mortalidad a corto y largo plazos y la aparición subsecuente de insuficiencia renal crónica. El

8 de marzo de 2013 se realizó el octavo Día Mundial del Riñón, actividad internacional organizada por la Sociedad Internacional de Nefrología y la Federación Internacional de Fundaciones de Riñón. Su objetivo fundamental fue lanzar una alerta mundial acerca del aumento global de la incidencia de la lesión renal aguda. Existe una necesidad urgente de establecer medidas preventivas con el fin de disminuir la incidencia de la lesión renal aguda, en especial su progresión a insuficiencia renal crónica.³

Definición

La falta de una definición estandarizada de lesión renal aguda es la principal razón de las grandes variaciones en las cifras de prevalencia (1-25%) y mortalidad (15-60%). En la actualidad las guías de práctica clínica del grupo KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) definen lesión renal aguda como: aumento de la creatinina sérica mayor a 0.3 mg/dL (26 mmol/L) en menos de 48 horas o un flujo urinario menor de 0.5 mL/kg/hora en 6 horas, o aumento de la creatinina basal 1.5 veces en los últimos siete días. La mayor parte de los estudios acerca de la epidemiología de la lesión renal aguda se han realizado en pacientes hospitalizados en salas generales o específicamente en el subgrupo de pacientes críticamente enfermos. Tao y su grupo realizaron un estudio en el norte de Escocia en el que evaluaron 523,900 pacientes y encontraron una incidencia anual de 2,147 casos de lesión renal aguda por millón; en cuanto a la causa, incluso 47% se asoció con sepsis, aunque este estudio pudo subestimar la incidencia real de la lesión renal aguda porque sólo se hizo en pacientes hospitalizados en los que podía determinarse la concentración de creatinina.

Debe tomarse en cuenta la mortalidad a largo plazo, que es 1.4 veces mayor que en los pacientes sin lesión renal aguda. La necesidad de reemplazo renal se estima en 5 a 6% en las

unidades de cuidados intensivos, con mortalidad que alcanzó incluso 60%. Aunado a esto, los pacientes que son dados de alta al resistir un primer episodio de lesión renal aguda tienen un riesgo alto de padecer lesión renal crónica. Hsu y colaboradores, en un estudio basado en uno de los sistemas de salud más grandes de Estados Unidos, reportan una incidencia de lesión renal aguda de 4,085 por millón de habitantes; sin embargo, la gran crítica a ese estudio es que no utilizó criterios estándar basados en escalas validadas, como RIFLE y AKIN, sino que utilizó la concentración de creatinina basal más baja reportada. La mayor parte de los estudios acerca de lesión renal aguda se han hecho en pacientes hospitalizados, por lo que el aspecto epidemiológico se abordará en dos grandes grupos: 1) estudios en pacientes hospitalizados en un piso general de medicina interna, 2) estudios en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos.^{4,5}

Epidemiología de la lesión renal aguda en la unidad de cuidados intensivos

Se han realizado varios estudios específicamente en este grupo de pacientes, como el de Hoste y colaboradores, que incluyó 5,833 pacientes de siete unidades de cuidados críticos. Se documentó lesión renal aguda en 61% de los pacientes, de los que 12% se clasificó como *riesgo* (R), 27% como *lesión* (I) y 28% como *insuficiencia* (F). Se reportó una mortalidad de 8.8, 11.4 y 28.6% de los pacientes en riesgo, con lesión o con insuficiencia, respectivamente; la mortalidad de los pacientes que no padecieron lesión renal aguda fue de 5.5%. El estudio NEiPRHOS-AKI fue el primer estudio prospectivo y multicéntrico de lesión renal aguda que se realizó en Italia en 19 unidades de cuidados intensivos en un periodo de tres meses. Se evaluaron 2,164 pacientes, 234 (10.8%) padecieron lesión renal aguda, de los que en 19% se documentó riesgo, en 35% lesión y en 46% insuficiencia. La mortalidad

reportada fue de 20, 29.3 y 49.5%, respectivamente. Ostermann y Chang analizaron de manera retrospectiva la base de datos de 41,972 pacientes ingresados de 22 unidades de cuidados intensivos del Reino Unido y Alemania, de 1989 a 1999, como parte de la base de datos del Programa de Cuidados Intensivos Riyadh. La lesión renal aguda se definió según la escala RIFLE tomando en cuenta sólo la creatinina, la lesión renal aguda ocurrió en 15,019 pacientes (35.8%), de los que 7,207 (17.2%) se clasificaron en riesgo, 4,613 (11%) con lesión y 3,199 (7.6%) con insuficiencia. La mortalidad hospitalaria estimada según la escala RIFLE fue: 20.9% de los sujetos en riesgo, 45.6% de los pacientes con lesión y 56.8% de los pacientes con insuficiencia, en comparación con 8.4% de los pacientes sin lesión renal aguda. De enero de 2000 a diciembre de 2005 Bagshaw y colaboradores estudiaron a 120,123 pacientes ingresados a 57 unidades de cuidados intensivos de Australia que estuvieron hospitalizados al menos 24 horas. La incidencia y mortalidad de la lesión renal aguda fue: la lesión renal aguda se diagnosticó en 36.1%: 16.3% en riesgo, 13.6% con lesión y 6.3% con insuficiencia según la escala RIFLE. La lesión renal aguda con cualquier categoría de la escala RIFLE se asoció con aumento de la mortalidad hospitalaria (OR 3.29 IC 95%, $p < 0.0001$). La mortalidad hospitalaria en bruto por categoría RIFLE fue de 17.9% en los pacientes en riesgo, 27.7% en los sujetos con lesión y 33.2% con insuficiencia.

En el estudio de Thakar y colaboradores,⁶ que incluyó 323,395 pacientes utilizando los criterios de la escala RIFLE modificados (creatinina solamente) con mediciones múltiples de creatinina sérica, se observó un aumento de 0.3 mg/dL en las primeras 48 h (es decir, se excluyeron muchos casos de lesión renal aguda en la comunidad), la incidencia global de la lesión renal aguda fue de 22% (71,486 pacientes), 17.5% en etapa 1, 2.4% en etapa 2 y 2% en etapa 3. Des-



pues de ajustar la gravedad de la enfermedad, la mortalidad ajustada fue: etapa 1: 2.2 (2.17 a 2.30), etapa 2: 6.1 (5.74 a 6.44) y etapa 3: 8.6 (8.07 a 9.15) según la escala de AKIN. Por tanto, el criterio estandarizado para diagnosticar y reportar la epidemiología se basó en un cambio desde el inicio de la creatinina o un aumento documentado durante más de 48 h, lo que ha permitido que los datos epidemiológicos de esta entidad sean más confiables al reducir el sesgo que se tenía antes de la clasificación de lesión renal aguda.^{7,8}

Clasificaciones de la lesión renal aguda

Con base en el conocimiento actual de la lesión renal aguda se han desarrollado diferentes criterios derivados de consensos con el objetivo de unificar criterios diagnósticos y hacer más racional y temprana la intervención terapéutica, que a su vez las evaluaron y modificaron Díaz de León y su grupo.⁹

Clasificación RIFLE

Con el motivo de estandarizar los criterios para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la lesión renal aguda, inicialmente llamada insuficiencia renal aguda, en mayo de 2002 se realizó en la ciudad de Vicenza, Italia, el Segundo Consenso Internacional del grupo ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*). En esa reunión de expertos en el tema se obtuvo la clasificación RIFLE (Cuadro 1), acrónimo de: R: *risk* (riesgo), I: *injury* (lesión), F: *failure* (insuficiencia), L: *loss* (pérdida) y E: *end stage kidney disease* (enfermedad renal en etapa terminal). Esta clasificación toma en cuenta el incremento de las concentraciones de creatinina sérica, descenso en la tasa de filtración glomerular y volumen urinario, con alta sensibilidad para las primeras tres etapas y alta especificidad para las últimas dos. La tasa de filtración glomerular se estimó mediante la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). En este consenso se

concluyó la poca validez de diversos marcadores utilizados anteriormente en la valoración de la insuficiencia renal aguda, debido a que las variaciones fisiológicas en las concentraciones de creatinina sérica y el volumen urinario son menores respecto de otros marcadores, como el nitrógeno ureico en sangre.¹⁰

Limitaciones de la clasificación RIFLE. En primer lugar, cualquier definición clínica de lesión renal aguda da signos de su existencia cuando ya ha habido disminución en la tasa de filtración glomerular, mientras que los biomarcadores son capaces de hacer el diagnóstico en una etapa más temprana; por ejemplo, cuando hay daño tubular incluso antes hay un cambio en la tasa de filtración glomerular. Asimismo, los biomarcadores pueden indicar daño molecular y celular que no necesariamente puede significar una reducción clínicamente relevante en la tasa de filtración glomerular posteriormente. En segundo lugar, el uso de criterios de diuresis a las 6 y 12 horas hace que la clasificación RIFLE sea poco práctica para realizar estudios retrospectivos, porque esos datos no se recogen como parte de la práctica clínica habitual. La diuresis puede ser afectada no sólo por la administración de diurético, pero esos detalles sólo pueden evaluarse con precisión en pacientes con un catéter urinario. Además, el criterio del gasto urinario puede no coincidir con el criterio respectivo de la creatinina del paciente. En tercer lugar, la clasificación tiene como limitante no contar con concentraciones basales de creatinina, por lo que es necesaria su estimación por la fórmula MDRD.¹¹

Clasificación AKIN

Para ampliar el consenso a las sociedades científicas y organizaciones de salud, se creó la clasificación AKIN (Cuadro 2). Diversas sociedades nacionales e internacionales de nefrología y cuidados críticos respaldaron esta iniciativa.

Cuadro 1. Clasificación de RIFLE

Categoría	Criterios de filtración glomerular (FG)	Criterios de flujo urinario (FU)	
Riesgo	Creatinina incrementada x1.5 o FG disminuido > 25%	FU < 0.5 mL/kg/h x 6 h	Alta sensibilidad
Lesión	Creatinina incrementada x2 o FG disminuida > 50%	FU < 0.5 mL/kg/h x 12 h	Alta especificidad
Insuficiencia	Creatinina incrementada x3 o FG disminuida > 75%	FU < 0.3 mL/kg/h x 24 h o anuria x 12 h	
Pérdida	Insuficiencia renal aguda persistente = pérdida completa de la función renal > 4 semanas		
Enfermedad renal en etapa terminal (insuficiencia renal crónica)	Insuficiencia renal en estadio terminal (> 3 meses)		

Cuadro 2. Clasificación AKIN

Estadio-criterio	Incremento de creatinina (Cr)	Diuresis
I	Cr x 1.5 o Δ Cr ≥ 0.3 mg/dL	< 0.5 mL/kg/h durante 6 horas
II	Cr x 2	< 0.5 mL/kg/h durante 12 horas
III	Cr x 3 o Cr ≥ 4 mg/dL con aumento ≥ 0.5 mg/dL o con TRS	< 0.3 mL/kg/h durante 24 horas o anuria en 12 horas

Una de las tareas de AKIN fue hacer más clara la definición de lesión renal aguda. En 2007 se publicó la versión modificada de la clasificación RIFLE, conocida como la clasificación AKIN. En esta clasificación se realizaron cuatro modificaciones:

1. Las etapas riesgo, lesión e insuficiencia se reemplazaron por las etapas 1, 2 y 3, respectivamente.
2. Se añadió un aumento absoluto de creatinina de al menos 0.3 mg/dL a la etapa 1.
3. Los pacientes que inician terapia de reemplazo renal automáticamente se clasifican como etapa 3, independientemente de la creatinina y el gasto urinario.

4. Se eliminaron las categorías de pérdida y enfermedad renal en etapa terminal.¹²

Limitantes de la clasificación AKIN. Los criterios AKIN abordaron parcialmente algunas de las debilidades de la clasificación RIFLE. En primer lugar, la eliminación del criterio de la tasa de filtración glomerular reduce la variación en el uso de los criterios. En segundo lugar, se reconoció el valor pronóstico negativo de cambios más pequeños en la creatinina. Tercero, aunque la clasificación aún no define la naturaleza de la lesión renal, se han hecho intentos por excluir causas fácilmente reversibles de azoemia (por ejemplo, de eliminación de volumen o la obstrucción urinaria) para clasificarla como lesión renal aguda. Sigue habiendo limitaciones similares a las de la clasificación RIFLE, como el hecho de que el diagnóstico de lesión renal aguda se basa en parámetros clínicos tardíos, que se manifiestan incluso después de 48 horas de la aparición de la lesión.¹³

Propuesta de clasificación ADQI 2013

Esta clasificación, aún en estado de propuesta, sugiere la inclusión de los nuevos biomarcadores asociados con daño renal, como la lipocalina asociada con la gelatinasa del neutrófilo (NGAL), la molécula de daño renal tipo 1 (KIM-1), la

interleucina 18 (IL-18) y la proteína de origen hepático de unión a ácidos grasos (L-FABP), con base en la limitante de las clasificaciones previas al requerir dentro del criterio de diuresis un tiempo mayor de seis horas y la elevación de otros marcadores de daño renal, como la creatinina, lo que requiere al menos 48 horas. Sin embargo, una de sus limitantes es que aún no hay estudios que apoyen los valores de corte que puedan considerar las etapas de la lesión renal. La propuesta de clasificación se muestra en la Figura 1.¹⁴

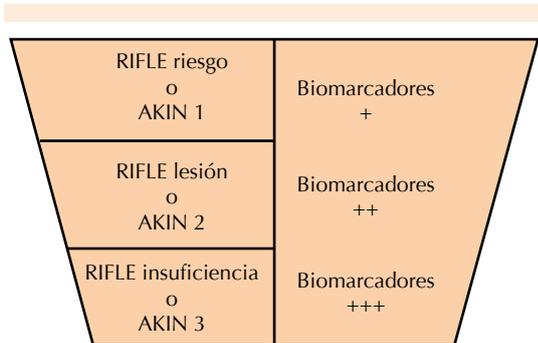


Figura 1. Evaluación de la lesión renal aguda propuesta por la clasificación ADQI 2013.

Ataque renal

Se han realizado diversas comparaciones con el término “ataque cardíaco”:¹⁵ se caracterizan como fenómenos de alta incidencia en la población general y de alta repercusión en desenlaces, como morbilidad, mortalidad y costo de la atención médica.¹ Ejemplo de ello es que la lesión renal aguda es muy común y su incidencia –aproximadamente de 2.1 por cada 1,000 habitantes de población general– es similar a la del síndrome coronario agudo. La mortalidad asociada con la lesión renal aguda ha mostrado cifras variables de 28 a 82%, según diferentes series.¹⁶ A su vez, es de reconocer que su asociación con mortalidad continúa siendo elevada

a pesar del uso y desarrollo de nuevos modelos de terapias sustitutivas, como la diálisis y la hemodiafiltración; sin embargo, y a diferencia del infarto agudo de miocardio, la lesión renal aguda generalmente ocurre en un número importante de contextos, como la sepsis o el estado de choque, entre otros. La lesión renal aguda se asocia con aumento considerable de la mortalidad de este grupo de pacientes y su efecto se suma como factor de riesgo independiente al riesgo de muerte atribuido por la enfermedad subyacente. Los criterios diagnósticos y de estratificación utilizados de lesión renal aguda en los últimos años utilizan la variabilidad de marcadores séricos (creatinina) o del gasto urinario en relación con el tiempo. Las variaciones y cambios en su denominación se ejemplifican en lo descrito en los diferentes consensos realizados, como el RIFLE y el AKIN. Con ello, es posible que los resultados de trabajos de investigación básica, clínica o epidemiológica se encuentren limitados y de esta manera subestimen la magnitud real e importancia de esa entidad clínica.

El desarrollo de nuevos marcadores bioquímicos¹⁷ implicados en el diagnóstico del ataque renal permite entablar nuevas descripciones respecto de su utilidad clínica. Se ha propuesto la agrupación de la enfermedad en dos diferentes subgrupos: la lesión renal aguda subclínica¹⁸ (o sin aumento de la creatinina) y lesión renal aguda con aumento de la creatinina o con cambios en el gasto urinario. Su analogía respectiva con el ataque cardíaco se realizó con la terminología y el contexto de la descripción utilizada para los síndromes coronarios agudos; en este caso, síndrome coronario agudo sin y con elevación del segmento ST, respectivamente (Cuadro 3).

En este contexto, se optó por incluir el término “angina”¹⁶ a esta nueva denominación como un conjunto de síntomas con valor preprueba alto que permitiera incrementar de manera impor-

Cuadro 3. Comparación de nomenclatura entre ataque cardíaco y ataque renal

Corazón	Riñón
Infarto de miocardio con elevación del segmento ST	Lesión renal aguda con aumento de creatinina: <ul style="list-style-type: none"> - Elevación de biomarcadores de lesión renal aguda - Cambio en la creatinina sérica o en la diuresis
Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST	Lesión renal aguda sin incremento de creatinina: <ul style="list-style-type: none"> - Elevación de biomarcadores de lesión renal aguda
Angina inestable	Angina renal

tante la necesidad de ampliar el estudio de la condición clínica del enfermo. A diferencia de la cardiopatía isquémica, el ataque renal generalmente es silente y no existen signos o síntomas que permitan guiar la evaluación de pacientes en riesgo alto. Sin embargo, identificar los perfiles clínicos que incluyan una evaluación del riesgo basal (edad avanzada, enfermedad renal crónica, etc.) y del riesgo adquirido (uso de medio de contraste, sepsis, etc.) permitirá trazar algunas estrategias preventivas en grupos específicos de pacientes. Por ende, el hecho de introducir el concepto de “angina renal” permite proporcionar una plataforma que incluya cambios sutiles en la función renal en pacientes considerados previamente en riesgo alto e implementar acciones terapéuticas que permitan obtener mejores resultados clínicos en los pacientes con lesión renal aguda (Cuadro 4).¹

Los nuevos biomarcadores, como la proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 7 (IGFBP-7) y el inhibidor del tejido de metaloproteína 2 (TIMP-2), se han encontrado elevados en pacientes con riesgo alto de lesión renal aguda de diferentes causas. Se han realizado diversas comparaciones con otros marcadores, como la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) o la molécula de lesión renal 1 (KIM-1). No se ha establecido la ventaja del uso de algún biomarcador sobre otro y la combinación de resultados de dos o más se ha encontrado en algunos grupos específicos de pacientes. Estos marcadores pudieran ser útiles

en el contexto de la ausencia de enfermedad clínicamente evidente.¹⁷

Con base en la propuesta del concepto de ataque renal, Ronco y colaboradores sugieren el abordaje de lesión renal aguda descrito en la Figura 2.

Desenlaces de la lesión renal aguda

Cada lesión para el riñón es potencialmente peligrosa y nociva para el resultado clínico y la progresión hacia enfermedad renal crónica, de ahí la importancia de un diagnóstico y abordaje tempranos, que hoy son posibles gracias a los nuevos biomarcadores de lesión renal.¹⁷ Al ocurrir un ataque renal, un gran número de nefronas pueden ser dañadas o destruidas ocasionando la activación de vías de señalización en células epiteliales tubulares que culminará en fibrosis tubulointerstitial persistente.^{7,16}

Cuando la masa de las nefronas es mayor de 50% no habrá ninguna manifestación clínica. La etapa clínica se hace evidente sólo cuando se afecta más de 50% de la masa renal. La creatinina no se incrementará en la disminución transitoria del índice de filtrado glomerular, a menos que ésta persista más de 24 a 48 horas.^{16,17} Esto repercute a largo plazo permitiendo la progresión de la lesión renal a una etapa clínica y, de continuar, a enfermedad renal crónica.¹⁶

Los pacientes con lesión renal aguda pueden evolucionar hacia la recuperación completa de



Cuadro 4. Acciones propuestas para mejorar los resultados en pacientes con lesión renal aguda

Acción propuesta	Comentario
Evaluación del riesgo - Identificar pacientes con riesgo de lesión renal aguda - Realizar estrategias preventivas	Existen varios factores de riesgo conocidos Establecer estrategias preventivas corroboradas
Detección temprana - Identificación de signos subclínicos - Vigilancia de biomarcadores	Vigilar la función renal lo más frecuente posible Disponibilidad de biomarcadores en el sitio de atención
Tratamiento temprano - Evitar nefrotóxicos - Identificar la causa - Elección de fármacos y ajuste de dosis	Las nefrotóxicas son bien conocidas Deberá identificarse la causa Ajuste de dosis y elección de fármacos con base en los reportes existentes
Soporte orgánico - Control de solutos - Equilibrio hídrico - Soporte proactivo	Existe evidencia nivel 1 para guiar la intensidad de la terapia de reemplazo renal Prevenir o corregir la sobrecarga hídrica Inicio temprano de la terapia de reemplazo renal
Recuperación - Evitar lesión adicional hasta la recuperación renal - Seguimiento de los pacientes después de su recuperación	Prevenir episodios de hipotensión arterial que afecten la función renal El riesgo de pérdida de la función renal requiere acciones preventivas a largo plazo

la función renal, enfermedad renal crónica progresiva, deterioro de la enfermedad renal crónica existente, o pérdida irreversible de la totalidad de la función renal llevando al paciente a etapa terminal de la enfermedad renal e, incluso, a la muerte.^{5,19}

La mortalidad por lesión renal aguda en el paciente críticamente enfermo sigue siendo alta, se reporta de 44.7 a 53%, lo que sugiere que esta entidad contribuye a la morbilidad y mortalidad a corto y largo plazos, con incremento de la carga económica para el paciente y la sociedad.¹⁹

La lesión renal aguda es un factor independiente de muerte. Se ha visto que la retención hídrica es la causa más común en el incremento de la mortalidad relacionada con esta entidad. Además la lesión renal aguda altera la función inmunitaria aumentando la susceptibilidad a las infecciones y, en el caso de sepsis, agrava este proceso.¹ Varios estudios demuestran que la prevención

o, en su defecto, la detección temprana de la lesión renal aguda se asocian con recuperación completa de la función renal y lo contrario incrementa la morbilidad y mortalidad.^{20,21}

Talabani y colaboradores encontraron una mortalidad a tres meses de 16.5% de los pacientes muy relacionada con la gravedad de la lesión renal; de éstos, 71% padeció enfermedad renal progresiva y 45% falleció a tres años de seguimiento.²⁰

Una vez establecida la lesión renal, los pacientes en el grupo de riesgo RIFLE son más propensos a progresar a deterioro de la función renal, como lo demostró el estudio de Wang y su grupo, en el que el riesgo relativo de muerte a 90 días fue de 1.88 para el grupo de riesgo, de 3.40 para el grupo de lesión y de 5.30 para el grupo de insuficiencia, según la escala RIFLE.²¹ Además de la supervivencia, la sepsis parece ser común en los pacientes con lesión renal aguda que también se asocia con mortalidad alta y más días de estan-

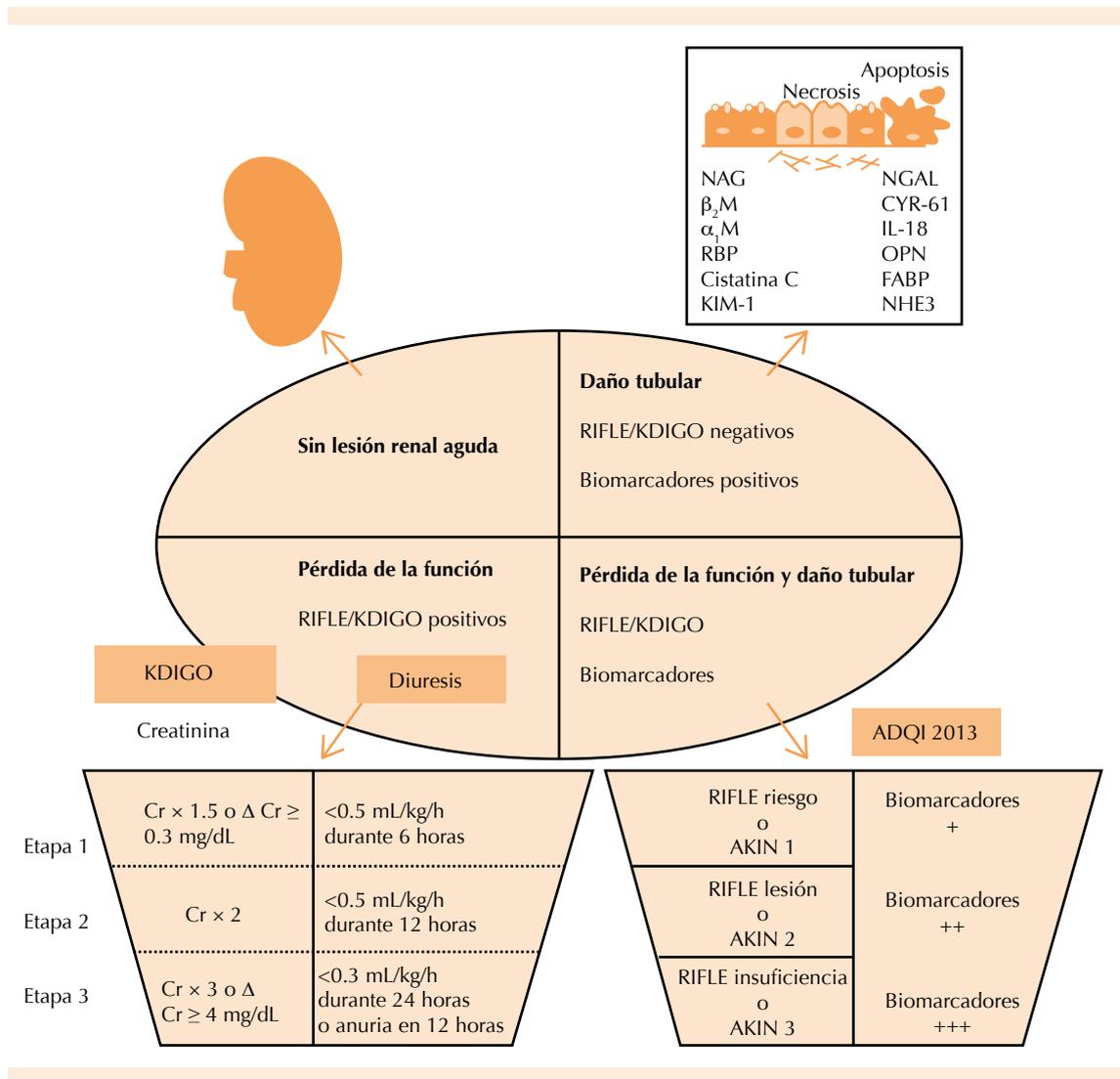


Figura 2. Nuevos criterios diagnósticos de lesión renal aguda propuestos por Ronco y colaboradores.

cia hospitalaria.²² El estudio *Acute Renal Failure Trial Network*, que incluyó 1,124 pacientes con lesión renal aguda severa, reportó que 25% de los supervivientes fueron dependientes de terapia de reemplazo renal a 60 días.²³ En cuanto a la lesión renal aguda menos grave, hay evidencia de que puede estar asociada con resultados importantes a largo plazo, como la progresión a enfermedad renal crónica e incluso enfermedad cardiovascular.²⁴

Con base en lo propuesto por Ronco y su grupo, la Figura 3 muestra los desenlaces de acuerdo con la propuesta del ataque renal.¹⁶

CONCLUSIÓN

La lesión renal aguda es una entidad con prevalencia elevada en las unidades de terapia intensiva y se asocia con morbilidad y mortalidad altas. La unificación de criterios y

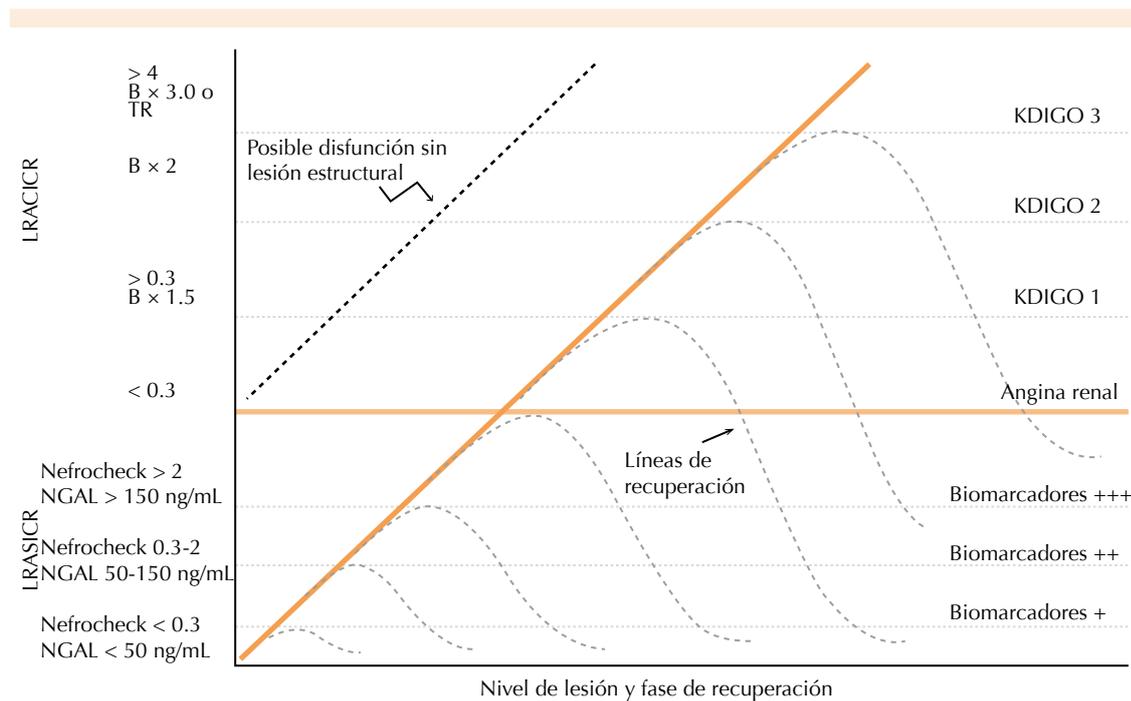


Figura 3. Se muestran las diferentes categorías de lesión renal aguda de acuerdo con el criterio de daño y el criterio funcional. Por debajo de la línea gruesa horizontal está la lesión renal aguda sin incremento de creatinina (Cr) o angina renal (LRASICR), etapa subclínica en la que se observa incremento de biomarcadores de daño tubular, como NGAL o biomarcadores de paro del ciclo celular (Nefrocheck: proteínas de transporte del factor de crecimiento similar a la insulina 7 y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 2). La pérdida de la función (ataque renal) inicia con el incremento de la creatinina. Observamos que la recuperación es completa en los pacientes que no padecieron lesión renal aguda con incremento de creatinina (LRASICR); en cambio, en los que la padecen no llegan a la recuperación completa de la función, con incremento de la morbilidad y mortalidad.¹⁴

el diagnóstico temprano y oportuno pueden modificar su historia natural, para lo que se han desarrollado varias herramientas. Con base en esto y la evidencia científica acumulada al momento, proponemos incluir en los criterios de evaluación de la lesión renal aguda el concepto de ataque renal, lo que favorecerá su evaluación integral y temprana, que a su vez repercutirá en la implementación de estrategias profilácticas y terapéuticas tempranas.

REFERENCIAS

1. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Kidney Attack. *JAMA* 2012;307:2265-2266.
2. Ronco C, Chawla LS. Kidney attack must be prevented. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:198-199.
3. Lameire N, Bagga A, Cruz D, Maeseneer J, Endre Z, Kellum J. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013;382:170-179.
4. Tao Li P, Burdmann E, Mehta R. Acute kidney injury: global health alert. *Kidney Int* 2013;83:372-376.
5. Cerdá J, Lameire N, Eggers P, Panu N, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:881-886.
6. Thakar CV. Perioperative acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:67-75.
7. Singbartl K, Kellum A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk-stratification, and outcomes. *Kidney Int* 2012;81:819-825.
8. Srisawat N, Kellum J. Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. *Current Op Crit Care* 2011;17:548-555.

9. Díaz de León PMA, Briones GJC, Aristondo MG. Clasificaciones de la insuficiencia renal aguda. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2014;28:1.
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup: 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;8:204-212.
11. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538-546.
12. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:31.
13. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, et al. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:948-954.
14. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, Bouchard J, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol* 2013;182:13-29.
15. Ronco C, McCullough PA, Chawla LS. Kidney attack *versus* heart attack: evolution of classification and diagnostic criteria. *Lancet* 2013;382:939-940.
16. Ronco C. Kidney attack: Overdiagnosis of acute kidney injury or comprehensive definition of acute kidney syndromes? *Blood Purif* 2013;36:65-68.
17. Ronco C, Ricci Z. The concept of risk and the value of novel markers of acute kidney injury. *Critical Care* 2013;17:117.
18. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Critical Care* 2012;16:313.
19. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380:756-766.
20. Talabani B, Zouwail S, Pyart RD, Meran S, et al. Epidemiology and outcome of community-acquired acute kidney injury. *Nephrology* 2014;19:282-287.
21. Wen Y, Jiang L, Xu Y, Qian CY, et al. China Critical Care Clinical Trial Group (CCCCTG). Prevalence, risk factors, clinical course, and outcome of acute kidney injury in Chinese intensive care units: a prospective cohort study. *Chin Med J* 2013;126:4409-4416.
22. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011;37:241-248.
23. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
24. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627-1638.



Edema cerebral II: tratamiento médico y quirúrgico

RESUMEN

El tratamiento del edema cerebral depende de su causa subyacente; es necesario identificar el tipo de edema que tiene el paciente para dar el tratamiento adecuado. El objetivo del tratamiento es disminuir la presión intracraneal al establecer la adecuada perfusión cerebral, oxigenación y drenaje venoso; minimizar las demandas metabólicas cerebrales y evitar las intervenciones que puedan exacerbar los gradientes iónicos y osmolares en el cerebro. El objetivo de esta segunda parte es lograr el adecuado entendimiento de los diferentes niveles de tratamiento establecidos del edema cerebral con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad de este padecimiento.

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

Mauricio Armando Esqueda-Liquidano¹
José de Jesús Gutiérrez-Cabrera¹
Salvador Cuéllar-Martínez¹
Noé Vargas-Tentori¹
Erick Ariñez-Barahona¹
Eduardo Flores-Álvarez¹
Javier Ruiz-Pérez²
Lilia Esqueda-Liquidano³
Silvia Loo-Salomé³

¹ Servicio de Neurocirugía.

² Terapia intensiva neurológica.

Hospital General de México, OD.

³ Escuela Médico Naval, México, DF.

Brain edema II: Medical and surgical treatment

ABSTRACT

The treatment of cerebral edema depends on its underlying cause; it is necessary to identify the type of edema of the patient to provide appropriate treatment. The goal of treatment is aimed at reducing intracranial pressure to establish an adequate cerebral perfusion, oxygenation and venous drainage, minimizing brain metabolic demands and avoiding interventions that may exacerbate osmolar and ionic gradients in the brain. The aim of this second part is to achieve a proper understanding of the different treatment levels established for cerebral edema management in order to reduce the morbidity and mortality of this disease.

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

Recibido: 11 de febrero 2014

Aceptado: 22 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 II: tratamiento médico y quirúrgico. Med Int Méx 2014;30:687-695.

ANTECEDENTES

El tratamiento del edema cerebral se establece en tres líneas que dependen del estado clínico del paciente, de los hallazgos paraclínicos y del monitoreo de la presión intracraneal y las constantes metabólicas. El tratamiento que proponemos en este artículo es el establecido por la Fundación de Traumatismo Cerebral de Estados Unidos, que consiste en una serie de tratamientos escalonados con la finalidad de mantener la presión intracraneal menor de 20 mmHg y la presión de perfusión cerebral (PPC) mayor de 60 mmHg (Figura 1).¹

MEDIDAS GENERALES

Posición de la cabeza

La elevación de la cabeza a 30° por arriba de la horizontal corporal disminuye la presión intracraneal porque permite el desplazamiento del líquido cefalorraquídeo al espacio espinal y mejora el drenaje venoso a través de la circulación posterior. La presión del líquido cefalorraquídeo con esta posición disminuye 1 mmHg. Si el paciente está intubado hay que evitar colocar cordeles en la región cervical porque esto podría comprimir las venas yugulares y evitar el retorno venoso.¹

Normotensión arterial

La finalidad es mantener la presión de perfusión cerebral mayor de 60-70 mmHg, que puede lograrse incrementando la presión arterial media mediante la administración de medicamentos vasopresores en infusión continua (adrenalina y noradrenalina). También es importante mantener un volumen intravascular adecuado mediante la infusión continua de soluciones isotónicas (salina a 0.9%) para mantener presiones venosas centrales entre 5 y 10 mmHg, considerando su equilibrio hídrico y electrolítico. En los pacientes con hipertensión arterial sistémica la administración de antihipertensivos se considera a juicio, pero en caso de ser necesarios se recomienda prescribir enalapril, labetalol o nicardipino, porque los vasodilatadores potentes, como nitroglicerina y nitroprusiato, aumentarían el edema cerebral al disminuir la resistencia vascular cerebral.²

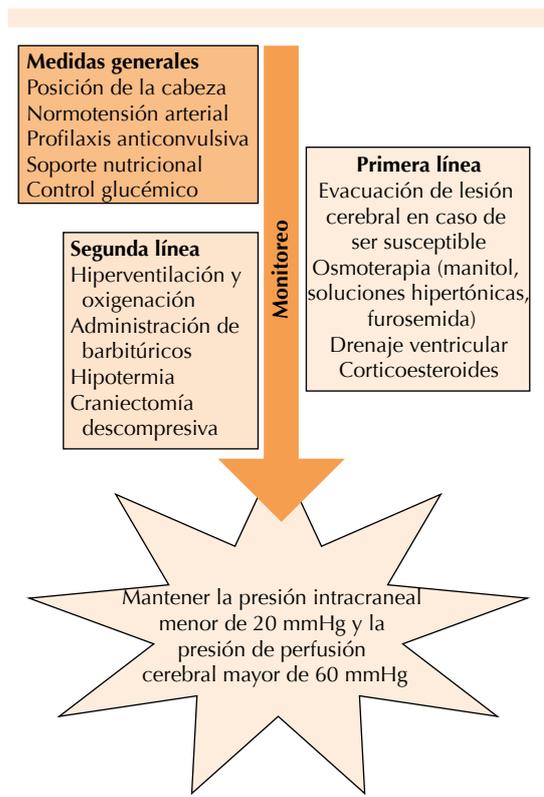


Figura 1. Propuesta de tratamiento del edema cerebral.

Profilaxis anticonvulsiva

La administración de anticonvulsivos, predominantemente fenitoína, como profilaxis en un periodo de una a dos semanas reduce el riesgo de



convulsiones tempranas en pacientes con edema cerebral secundario a traumatismo craneoencefálico. Su administración se centra en que las crisis convulsivas originan mayor aumento del flujo sanguíneo cerebral y metabolismo, por lo que aumentan el edema.³

Soporte nutricional

El soporte nutricional es imperativo en todos los pacientes con lesión cerebral aguda, se considera la vía oral, a menos que esté contraindicada. Se debe poner especial atención a las formulaciones osmóticas, para evitar la ingestión libre de agua que puede resultar en un estado hipoosmolar y aumentar el edema cerebral.¹

Control glucémico

Se ha determinado que los pacientes con edema cerebral secundario a traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea e infarto cerebral que tienen concentraciones mayores de 150 mg/dL de glucosa central tienen peor pronóstico que los normoglucémicos.⁴ Aunque aún no se ha determinado el mecanismo por el que la evolución clínica de estos pacientes empeora, se cree que es por el papel de la glucosa dentro de la respuesta inflamatoria sistémica.⁵

MEDIDAS ESPECÍFICAS

Primera línea

Osmoterapia

El tratamiento con agentes osmóticos es uno de los iniciales del edema cerebral global. Su mecanismo de acción puede dividirse en cuatro:

- Generan un gradiente osmótico entre el espacio vascular e intersticial, donde 5 a 10 mOsmol/kg son necesarios para la efectividad del tratamiento.

- Disminuyen el hematócrito y el Na⁺ plasmático después de deshidratar el parénquima cerebral, lo que disminuye la viscosidad plasmática aumentando la reología, la presión arterial y la presión de perfusión cerebral.
- Mediante acción diurética se disminuye el volumen circulante y disminuye la presión venosa central, lo que condiciona mejor retorno venoso cerebral, aunque esto puede ocasionar isquemia cerebral.
- Disminuye la formación de líquido cefalorraquídeo, principalmente la parte producida de forma extracoroidea, que corresponde a 40%.⁶

El manitol es el fármaco más prescrito en la clínica debido a que es el diurético más potente, además, tiene la vida media más prolongada; el esquema habitual es de 0.5 a 1 g/kg/dosis, hace efecto a los 30 a 40 minutos después de su aplicación. Está indicado administrarse en bolos cada 4 a 6 horas más que en infusión, con la finalidad de una mayor exposición con el endotelio vascular que pueda atravesarlo, ejerciendo un efecto osmótico contrario que podría aumentar el edema. Se ha demostrado que la administración de manitol en bolos reduce la presión intracraneal en 34 a 52% de sus valores,^{7,8} aunque las guías de la Fundación de Traumatismo Cerebral le confieren un nivel de evidencia II, su administración como tratamiento es muy frecuente en las unidades de pacientes neurocríticos (90%).⁸ Las precauciones que debemos considerar con la administración de manitol son:

- No administrar en infusión debido a que abre la barrera hematoencefálica, atravesándola, por lo que puede agravar el edema vasogénico.
- Evitarlo en combinación con corticosteroides y fenitoína, debido a que puede provocar un estado hiperosmolar no cetósico, que tiene alto índice de mortalidad.

- Las dosis altas de manitol conllevan mayor riesgo de provocar insuficiencia renal aguda (necrosis tubular aguda), sobre todo cuando la osmolaridad sérica sobrepasa 320 mOsm/L.^{1,2}

Otro fármaco asociado con el tratamiento de la hipertensión intracraneal es la furosemida, pero existe poca información que justifique su administración. Es probable que los diuréticos de asa reduzcan la presión intracraneal porque disminuyen el edema cerebral al aumentar la tonicidad sérica y lentificar la producción de líquido cefalorraquídeo. Thenuwara y su grupo demostraron que su administración de manera sinérgica con el manitol acentúa su efectividad.⁹

La solución salina hipertónica es otro método de tratamiento de la hipertensión intracraneal. Los mecanismos de acción estudiados son:

- Expansión transitoria del volumen, que es potente y rápida, originada por la variación en la osmolaridad, con lo que se crea un gradiente osmótico que arrastra agua hacia el espacio intravascular.
- Origina vasoconstricción venosa producida en los pulmones y vasodilatación precapilar.
- Permite una mejor función de la bomba de sodio-potasio al disminuir el volumen intersticial.

Su administración como parte de los tratamientos neurocríticos es de 32%, generalmente está indicada cuando existe presión intracraneal resistente al tratamiento con manitol. Se administra en concentraciones de cloruro de sodio (NaCl) que varían de 2 a 20%, las dosis más prescritas son las de NaCl de 3 y 7.5% en bolos de 250 cm³ o de 2 a 3 cm³/kg, con inicio de acción entre 15 y 20 minutos y duración de su efecto de 90 minutos a 6 horas, según la solución administrada.

White y su grupo concluyeron que pueden ser un agente terapéutico deseable y con mejores resultados en pacientes con hipertensión intracraneal secundaria a traumatismo craneoencefálico.¹⁰

Drenaje ventricular

Es una medida clásica que disminuye la presión intracraneal inmediatamente, mejorando la adaptación cerebral. Su administración se recomienda en caso de contar con un catéter ventricular para monitoreo de la presión intracraneal. El procedimiento consiste en drenar 3 a 5 mL con la cámara cuentagotas a una altura menor o igual a 10 cm sobre el conducto auditivo externo; sin embargo, su uso es limitado porque tiene mayores dificultades técnicas de inserción y más complicaciones (Figura 2).³

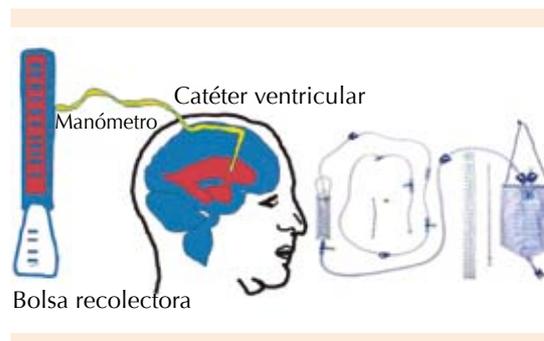


Figura 2. Sistema de drenaje ventricular con bolsa recolectora y manómetro. La colocación de la sonda ventricular puede realizarse de manera precoronal o parietal posterior, para después pasar a través de la vía subgaleal y conectarse al manómetro del sistema externo.

Corticoesteroides

No se recomienda administrar glucocorticoides en los casos de hipertensión intracraneal secundaria a traumatismo craneoencefálico, porque tienen poco efecto en el edema cerebral citotóxico, que es el tipo de edema más frecuente tras un traumatismo, por lo que su administración queda proscrita debido a que aumenta la discapacidad



y mortalidad del paciente.¹¹ La administración de glucocorticoides se limita únicamente para tratar la hipertensión intracraneal secundaria al edema vasogénico originado por un tumor cerebral; asimismo, también son eficaces en los casos de pseudotumor cerebral.¹²

Segunda línea

Hiperventilación y oxigenación

La hipoxia y la hipercapnia son potentes vasodilatadores cerebrales y deben evitarse en pacientes con edema cerebral. No obstante, debemos ser cautelosos con el manejo de la hiperventilación porque el mecanismo de reducción de la presión intracraneal es mediante la vasoconstricción cerebral, aunado a que el mecanismo fisiopatológico del incremento de la presión intracraneal puede originar disminución del flujo sanguíneo cerebral e isquemia; por tanto, no debemos utilizarla de manera indiscriminada. Los niveles de PCO_2 deben mantenerse por debajo de 35 mmHg y arriba de 25 mmHg en un periodo de cuatro a seis horas con la finalidad de proporcionar el adecuado flujo sanguíneo cerebral y, por ende, mejor perfusión cerebral, porque disminuye la presión intracraneal en 25 a 30%. Se ha visto que la reducción de la hiperventilación debe realizarse en las 12 a 24 horas siguientes a una tasa de 2 mmHg con la finalidad de evitar cambios bruscos en la presión intracraneal.¹³ Las indicaciones de la hiperventilación consideran dos aspectos importantes:

- Por periodos breves (minutos): antes de insertar un monitor de presión intracraneal, si hay signos clínicos de hipertensión intracraneal, tras la inserción de un monitor si se observa un aumento abrupto de la presión intracraneal o se produce deterioro neurológico. Puede ser de utilidad mientras se realiza la

evaluación prequirúrgica de una lesión tratable.

- Por periodos prolongados, cuando se comprueba que la hipertensión intracraneal es resistente al tratamiento con sedación, parálisis, diuréticos osmóticos e, incluso, drenaje de líquido cefalorraquídeo.

Asimismo, deben tomarse en cuenta las siguientes precauciones para el manejo de la hiperventilación: a) evitar su uso durante los primeros cinco días después de un traumatismo, b) no usar como método preventivo del edema cerebral, c) si se corrobora que existe hipertensión endocraneal y no responde a ninguna otra medida de tratamiento, se debe hiperventilar cuidando que la presión parcial de gas carbónico (PCO_2) sea de 30-35 mmHg, en caso que sea necesario hiperventilar por un periodo prolongado con una PCO_2 que llegue a 25 a 30 mmHg, es conveniente verificar la saturación yugular de oxígeno (SjO_2), la diferencia arterioyugular de oxígeno ($AVdO_2$) o el flujo sanguíneo cerebral, a fin de descartar isquemia cerebral y d) la PCO_2 nunca debe ser menor de 25 mmHg.¹⁴

En pacientes con edema cerebral se recomienda mantener niveles de saturación de oxígeno cercanos a 100 mmHg. Una preocupación importante a considerar es durante la ventilación a presión positiva (idónea para mantener la oxigenación adecuada) en el tratamiento del edema cerebral debido a que incrementa la presión venosa central y disminuye el drenaje venoso, por lo que debe mantener una presión por debajo de 10 cm de agua en cada entrega de presión positiva teleespiratoria (PEEP).

Barbitúricos

Disminuyen la excitabilidad neuronal por su acción agonista de los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Su efecto bené-

fico se debe a que provocan vasoconstricción de las zonas normales, disminuyen la demanda metabólica de oxígeno (O_2) y, como consecuencia, decrece el flujo cerebral, provocan la captación de radicales libres, reducen el calcio intracelular y estabilizan los lisosomas. La indicación absoluta de su administración se reserva para casos de presión intracerebral elevada resistente a otros tratamientos, con un nivel de evidencia II de acuerdo con las guías de la Fundación de Traumatismo Cerebral. Los pacientes que respondieron a este tratamiento tuvieron menor mortalidad (33%) que quienes no obtuvieron ningún beneficio respecto de la presión intracraneal (75%). El factor limitante para instituir este tratamiento es, por lo general, la hipotensión, debido a que provoca reducción del tono simpático, que causa vasodilatación periférica, y una leve depresión miocárdica directa. La hipotensión afecta a 50% de los pacientes, aunque la volemia sea suficiente y se haya administrado dopamina. Otro punto no menos importante es que su administración imposibilita el examen neurológico, por lo que es necesario monitorear la presión intracraneal para evaluar el estado del paciente. El coma barbitúrico es la supresión de la actividad eléctrica con salvos en un electroencefalograma (EEG) que conlleve la reducción casi total del consumo metabólico regional de oxígeno ($CMRO_2$) y del flujo sanguíneo cerebral, la elección actual de los barbitúricos se limita al pentobarbital, tiopental y propofol, que son los más estudiados.³

Pentobarbital. Tiene un inicio de acción rápido, su efecto máximo se registra 15 minutos posteriores a su administración, su duración es corta (tres a cuatro horas) y su vida media es de 15 a 48 horas. Las dosis de tratamiento del pentobarbital son las siguientes:

- Dosis de carga:
 - 10 mg/kg de pentobarbital IV durante 30 minutos.

- Luego, 5 mg/kg cada hora x 3 dosis.
- Mantenimiento: 1 mg/kg/hora.
- Puntos a considerar:
 - Verificar la concentración del fármaco en suero una hora después de completar la dosis de carga, generalmente debe ser 3.5 a 5 mg%.
 - Verificar la concentración sérica diariamente mientras dure el tratamiento.
 - Si la concentración llega a ser superior a 5 mg% y la presión intracraneal está en un valor aceptable, se debe reducir la dosis.
 - La función neurológica normal se recupera aproximadamente dos días después de suspender el tratamiento y, en caso de realizar un examen de muerte cerebral, debe tomarse en cuenta que la concentración del pentobarbital debe ser menor a 10 mcg/mL para su validación.
- Objetivos:
 - El objetivo del tratamiento es mantener la presión intracraneal menor a 24 mmHg con concentraciones de pentobarbital de 3 a 5 mg%.
 - Suspender el pentobarbital por ineficacia cuando la presión intracraneal se mantiene en valores mayores a 24 mmHg, a pesar de que la concentración del fármaco haya sido la adecuada durante 24 horas.
 - Cuando la presión intracraneal es menor de 20 mmHg, continuar con el tratamiento durante 48 horas y luego disminuir la dosis gradualmente. Si aumenta la presión intracraneal, reiniciar el tratamiento hasta que disminuya.¹

Tiopental. Puede ser de utilidad cuando se necesita un barbitúrico de acción rápida o cuando



no se disponga de dosis suficientes de pentobarbital. Shibuta y su grupo administraron la combinación de bloqueadores de los receptores N-metil D-aspartato (NMDA) tipo ketamina a dosis bajas, además de tiopental, y demostraron un efecto neuroprotector contra el daño causado por la activación de los receptores NMDA.¹⁵ El protocolo de tratamiento descrito es:

- Dosis de carga: 5 mg/kg, límites de 3 y 5, de tiopental IV durante 10 minutos.
- Continuar con infusión continua de 5 mg/kg/hora durante 24 horas.
- Puede ser necesario administrar otro bolo de 2.5 mg/kg para bajar la presión intracraneal.
- Después de 24 horas de tratamiento, se saturan las grasas, por lo que se debe reducir la infusión a 2.5 mg/kg/hora.
- Ajustar la dosis para bajar la presión intracraneal o monitorear con electroencefalograma hasta obtener el silencio bioeléctrico.
- La concentración terapéutica sérica es de 6 a 8.5 mg/dL.

Propofol. Es un agente sedante cuyo principal mecanismo de acción está mediado por la acción postsináptica GABA. Si bien no existen estudios clínicos con distribución al azar de este fármaco para el tratamiento de la presión intracraneal, sus posibles efectos benéficos son la disminución de la tasa metabólica cerebral, vasoconstricción cerebral, inhibición del receptor glutamato NMDA, modulación de la entrada de calcio a través de los canales lentos y prevención de la peroxidación lipídica. Se ha sugerido un protocolo de sedación en el que se comienza con 5 a 10 µg/kg/min y se incrementan 5 a 10 µg/kg/min cada 5 a 10 minutos, según sea necesario, hasta que disminuya la presión intracraneal.^{1,3}

Hipotermia

La utilidad de la hipotermia en el tratamiento de pacientes neurocríticos ha sido motivo de revisión en la actualidad. Se ha demostrado la falta de efecto protector en el tratamiento de la presión intracraneal en los pacientes con traumatismo craneoencefálico severo; sin embargo, existen modelos experimentales donde los mejores resultados se han demostrado en el tratamiento de la lesión cerebral hipóxico-isquémica, debido al bloqueo de las cascadas metabólicas relacionadas con la lesión cerebral secundaria. Sahuquillo y su grupo encontraron en su revisión un efecto benéfico para la reducción de la presión intracraneal con temperaturas de 32 a 34°C y que cuando ésta es menor de 31°C, el control no mejora.¹⁶

Craniectomía descompresiva

Este procedimiento es controvertido hasta la fecha, por lo que en los últimos años se ha reevaluado su tendencia a considerarla tratamiento de segunda línea en el manejo de la presión intracraneal en pacientes con edema cerebral. Su uso se recomienda cuando todas las medidas terapéuticas para el control de la presión intracraneal han fallado y ésta persiste mayor a 20 mmHg; sin embargo, aún se discute el momento (tiempo) en el que debe realizarse la intervención quirúrgica y el tipo de craniectomía a realizar, ya sea hemicraniectomía o craniectomía bifrontal (Figura 3). En la actualidad existen dos vertientes de tratamiento de la presión intracraneal secundaria a edema cerebral basadas en la causa del mismo, por lo que debe tomarse en cuenta si éste es secundario a un traumatismo craneoencefálico o a un infarto cerebral maligno de la arteria cerebral media. Los objetivos de la craniectomía descompresiva son controlar y disminuir la presión intracraneal, mejorar la presión de perfusión cerebral, evitar las herniaciones cerebrales y la compresión del

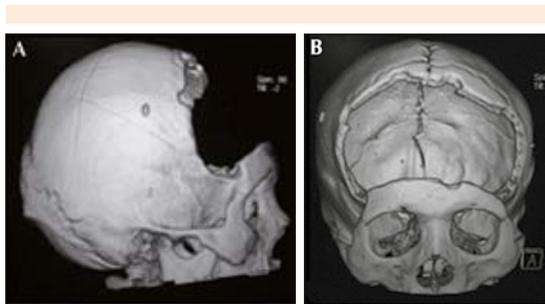


Figura 3. Reconstrucción tridimensional ósea de tomografía axial computada de cráneo, donde se observa una craneotomía bifrontal realizada en un paciente con edema cerebral severo resistente a tratamiento médico.

tallo encefálico, mantener un estado funcional del paciente posterior a la craneotomía descompresiva y disminuir la mortalidad.¹⁷ La craneotomía descompresiva se divide, con base en sus objetivos, en primaria, cuando la descompresión se realiza para evaluar una lesión intracraneal de cualquier tipo evitando aumentos posquirúrgicos de la craneotomía descompresiva, y secundaria, cuando la descompresión se realiza para controlar la hipertensión intracraneal posterior a la falla de la primera línea de tratamiento, permitiendo el control de la presión intracraneal. El diámetro indicado para obtener una descompresión real es, en promedio, de 12 cm, lo que permite alcanzar un volumen adicional de 86 mL; aunque esto se ha discutido, la finalidad es lograr una mejor perfusión cerebral sanguínea del área descomprimida.¹⁸ Las complicaciones de la craneotomía descompresiva son mediatas o tardías, las primeras representan mayor mortalidad para el paciente. Entre las complicaciones mediatas se encuentran los hematomas parenquimatosos o subdurales, meningitis, fístulas de líquido cefalorraquídeo, hidrocefalia posquirúrgica e infartos cerebrales. Entre las complicaciones tardías están el síndrome poscraneotomía, que se distingue por cefalea, vértigo, fatiga, déficit de memoria, convulsiones, depresión e intolerancia a la vibración.¹⁹ Al evaluar la seguridad clínica y la efectividad de

la craneotomía descompresiva, Sahuquillo y su grupo, en la revisión de 2006, concluyeron que la craneotomía descompresiva en la población pediátrica reduce el riesgo de muerte, pero aumenta las discapacidades funcionales y que hasta la fecha no hay resultados de ensayos controlados con distribución al azar que confirmen o refuten la craneotomía descompresiva en adultos.²⁰ Ante esto existen actualmente dos estudios clínicos controlados con distribución al azar que evalúan la eficacia de la craneotomía descompresiva en el traumatismo craneoencefálico en adultos; el primero de ellos es DECRA (*Decompressive Craniectomy in Diffuse Traumatic Brain Injury*), cuyo objetivo principal fue determinar la efectividad de la craneotomía descompresiva comparada con el cuidado estándar en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave que padecen hipertensión intracraneal resistente a la primera línea de tratamiento. La conclusión de ese estudio es que en pacientes adultos con traumatismo craneoencefálico severo e hipertensión intracraneal resistente a la primera línea de tratamiento, la craneotomía descompresiva bifronto-temporoparietal disminuye la presión intracraneal, los días de ventilación mecánica asistida, la estancia en terapia intensiva y la estancia hospitalaria, pero se asocia con mayor riesgo de resultados desfavorables, como aumento en la mortalidad y del estado vegetativo y discapacidad severa.²¹ Los puntos considerados falla ante la no obtención de los resultados esperados tal vez se deban a la distribución al azar menor a 72 horas y que ésta se realizó ante la persistencia de una presión intracraneal mayor a 20 mmHg durante 15 minutos, por lo que han surgido otros estudios, como el RESCUE ICP (*Randomized Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of Intracranial Pressure*) en los que se modificaron esas variables para la obtención de resultados satisfactorios mejores que los del estudio DECRA.

Al evaluar la seguridad y eficacia de la craneotomía descompresiva en el tratamiento de la hipertensión intracraneal secundaria a un infarto



maligno de la arteria cerebral media, el estudio HAMLET (*Hemi-craniectomy After Middle Cerebral Artery Infarction with Life-Threatening Edema Trial*) concluyó una disminución en la mortalidad de los pacientes de 22% versus 71% de los que recibieron tratamiento conservador; asimismo, la morbilidad, evaluada en la escala de Rakin modificada igual o menor a 4, fue de 74% en el grupo tratado con craniectomía descompresiva versus 24% de los que recibieron tratamiento conservador, lo que indica que la craniectomía descompresiva en pacientes con infarto maligno de la arteria cerebral media es un tratamiento eficaz para disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes.²²

CONCLUSIONES

El tratamiento del edema cerebral depende del tipo de edema del paciente; aunque generalmente es de tipo vasogénico, pueden coexistir el citotóxico e intersticial. La finalidad de estandarizar un modelo de tratamiento escalonado permite mantener como objetivo una presión intracraneal menor de 20 mmHg y una presión de perfusión cerebral mayor de 60 mmHg. A pesar de este escalonamiento, aún son motivo de controversia ciertas medidas aplicadas para el control de la presión intracraneal, como la craniectomía descompresiva y la hipotermia, por lo que se requieren futuras investigaciones para definir y estandarizar su aplicación.

REFERENCIAS

- Mavrocordatos P, Bissonnette B, Ravussin P. Effects of neck position and head elevation on intracranial pressure in anaesthetized neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000;12:10-14.
- Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for cerebral perfusion pressure. *J Neurotrauma* 2000;17:507-511.
- Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003;60:1441-1446.
- Bruno A, Williams LS, Kent TA. How important is hyperglycemia during acute brain infarction? *Neurologist* 2004;10:195-200.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
- Nau R. Osmotherapy for elevated intracranial pressure: a critical reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:23-40.
- Diringer MN, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact or fiction? *Neurocrit Care* 2004;1:219-234.
- Brain Trauma Foundation: Hyperosmolat therapy. *J Neurotrauma* 2007;24.
- Thenuwara K, Todd MM, Brian JE Jr. Effect of mannitol and furosemide on plasma osmolality and brain water. *Anesthesiology* 2002;96:416-421.
- White H, Cook D, Venkatesh B. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2006;102:1836-1846.
- Roberts I. Aminostereoids for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1999; Issue 3. Art. No. CD001527.
- Kaal EC, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16:593-600.
- Diringer M. Hyperventilation in head injury: what have we learned in 43 years? *Crit Care Med* 2002;30:2142-2143.
- Marion DW, Puccio A, Wisniewski SR, et al. Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002;30:2619-2625.
- Shibuta S, Varathan S, Mashimo T. Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide. *Br J Anaesth* 2006;97:514-524.
- Sahuquillo J, Vilalta A. Cooling the injured brain: how does moderate hypothermia influence the pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr Pharm Des* 2007;13:2310-2322.
- Hutchinson P, Timofeev I, Kirkpatrick P. Surgery for brain edema. *Neurosurg Focus* 2007;22:14.
- Vega SA, Zepeda FE. Craniectomía descompresiva. En: *Traumatismo craneoencefálico*. Mexico: Alfíl, 2010;357-361.
- Winkler PA, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *J Neurosurg* 2000;93:53-61.
- Sahuquillo J, Arkan F. Craniectomía descompresiva frente a la hipertensión intracraneal resistente al tratamiento en la lesión cerebral traumática. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25.
- Cooper JD, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011;364:1493-1502.
- Vahedi K, Hoffmeijer J, Juettler E, Vicaud E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurology* 2007;6:215-222.



Hipertensión arterial severa en urgencias. Una evaluación integral

Salvador Fonseca Reyes

Clínica de Hipertensión Arterial, Instituto de Investigación Cardiovascular, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, Universidad de Guadalajara.

RESUMEN

Es muy frecuente observar a pacientes que acuden a las unidades de urgencias con presión arterial alta severa asintomática o con diversas manifestaciones clínicas que generan cierta confusión para identificar si la hipertensión arterial es causa o consecuencia del trastorno clínico por el que consulta un paciente. Debido a la caótica situación y sobresaturación de los servicios de urgencias de muchas clínicas y hospitales y la carencia de guías nacionales o internacionales específicas para la atención de estos pacientes, con frecuencia no son evaluados de manera adecuada y, en ocasiones, reciben tratamiento indebido o insuficiente. El término crisis hipertensiva aún se utiliza de manera genérica para identificar a individuos con presión arterial alta severa, pero se invierte poco esfuerzo para clasificarlos correctamente de acuerdo con si existe o no daño cardiovascular concomitante. Son tres las situaciones clínicas que se deben diferenciar: hipertensión severa descontrolada, urgencia hipertensiva y emergencia hipertensiva, para elegir el tratamiento más apropiado para reducir la presión arterial, debido a que cada escenario clínico implica un seguimiento y pronóstico distintos.

Palabras clave: hipertensión severa, crisis hipertensiva, urgencia y emergencia hipertensiva.

Severe hypertension in the emergency room. An integral assessment

ABSTRACT

Patients frequently come to the emergency room with severe high blood pressure; this can be asymptomatic or accompanied by diverse clinical manifestations that create a certain level of confusion when trying to determine if the high blood pressure is the cause or consequence of the patient's clinical problem. Due to the chaotic situation and oversaturation of emergency services in many clinics and hospitals, and the lack of specific national or international guidelines to treat these patients, they frequently are not properly evaluated and receive inadequate or insufficient treatment. The term "hypertensive crisis" is still generically used to identify individuals with severe high blood pressure, and little effort is spent to properly classify them, depending on the presence or absence of concomitant cardiovascular damage. There are three clinical situations that should be distinguished: uncontrolled severe hypertension, hypertensive urgency and hypertensive emergency, in order to choose the most appropriate treatment to low the blood pressure, as each clinical scenario implies a different follow-up and prognosis.

Key words: severe hypertension, hypertensive crisis, hypertensive urgency and emergency.

Recibido: 6 de junio 2014

Aceptado: 23 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. Salvador Fonseca Reyes
Salvador Quevedo y Zubieta 750
44340 Guadalajara, Jalisco, México
lashmexsfr@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Fonseca-Reyes S. Hipertensión arterial severa en urgencias. Una evaluación integral. Med Int Méx 2014;30:707-717.

ANTECEDENTES

La hipertensión arterial es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en todo el mundo; la Organización Mundial de la Salud calcula que actualmente existen al menos mil millones de individuos con esta enfermedad.¹ En México, la Encuesta Nacional de Salud 2012 mostró una prevalencia alta de hipertensión arterial: 31.5% de la población adulta.² Aunque la mayoría de los pacientes hipertensos tiene hipertensión arterial leve a moderada, existe una proporción importante de hipertensos severos. En el estudio RENAHTA (Re-Encuesta Nacional de Hipertensión Arterial), también realizado en México, en una cohorte de poco más de 13,000 sujetos hipertensos, se observó que 4.5% de ellos tenía presión arterial alta severa (sistólica ≥ 180 mmHg, diastólica ≥ 110 mmHg o ambas). Un dato interesante de este estudio fue que alrededor de la mitad de los individuos, independientemente de su presión arterial, había requerido al menos una hospitalización en un servicio de urgencias durante el tiempo de seguimiento.³ Se estima que entre 15 y 45% de adultos que acuden a los servicios de urgencias padece hipertensión arterial, que incluye a sujetos con presión arterial controlada, pacientes asintomáticos con presión arterial alta y pacientes con aumento severo, asociado o no, con manifestaciones clínicas de afectación orgánica cardiovascular.⁴ Más aún, es frecuente observar en pacientes que acuden a una unidad de urgencias la coexistencia de factores adicionales que podrían explicar el aumento severo de la presión arterial. Estos factores incluyen: el poco o nulo apego al tratamiento antihipertensivo, una defectuosa medición de la presión arterial, la administración de medicamentos con efecto vasopresor (Cuadro 1) o condiciones clínicas que afectan transitoriamente la presión arterial (dolor o ansiedad).

Aunque se han publicado numerosas guías acerca de estrategias óptimas de evaluación y tratamiento para sujetos con hipertensión arterial

Cuadro 1. Medicamentos con efecto potencial de aumentar la presión arterial o interferir con algunos antihipertensivos

Antiinflamatorios no esteroides: indometacina, naproxeno, piroxicam, etc.
 Corticoesteroides: cortisona, hidrocortisona, incluso de aplicación tópica
 Anticonceptivos orales: combinación de estrógenos y progestágenos
 Descongestionantes nasales: fenilefrina, pseudoefedrina, nafazolin, etc.
 Inmunosupresores: ciclosporina A, tacrolimus
 Estimulantes: anfetaminas, atomoxetina, metilfenidato
 Antidepresivos: venlafaxina, fluoxetina, amitriptilina, imipramina, etc.
 Antineoplásicos: sunitinib, lapatinib, sorafenib, bevacizumab, etc.
 Eritropoyetina

crónica, no existen recomendaciones basadas en ensayos clínicos controlados y de tamaño suficiente para pacientes que acuden a los servicios de urgencias con aumento severo de la presión arterial.^{5,6} Además, hay importante confusión para diferenciar a este grupo tan heterogéneo de sujetos, a la mayoría de ellos se les identifica con el diagnóstico genérico de “crisis hipertensiva”. Este término se utiliza desde hace muchos años para describir dos situaciones clínicas de hipertensión aguda: “urgencia y emergencia hipertensivas”. Con demasiada frecuencia, ambos escenarios se interpretan igualmente como la necesidad de una intervención inmediata para reducir la presión arterial. Sin embargo, no es tan inusual observar sujetos en los servicios de urgencias o de consulta externa con hipertensión arterial y manifestaciones clínicas no cardiovasculares que erróneamente se diagnostican como urgencia o emergencia, cuando en realidad se trata de una hipertensión arterial severa descontrolada, denominada recientemente como “seudocrisis hipertensiva”.^{7,8} Estos pacientes no requieren la reducción intensa e inmediata de la presión arterial debido a que no tienen daño agudo de órganos vulnerables, como el corazón, el cerebro o el riñón. La cifra absoluta de presión arterial en sí misma no es la condición principal para identificar correctamente la situación



hipertensiva, debido a que incluso aumentos modestos pero muy agudos pueden desencadenar daño agudo de órganos vulnerables en sujetos previamente normotensos o en los que padecen hipertensión y otra enfermedad acompañante (por ejemplo, glomerulonefritis aguda, disección aórtica, infarto agudo de miocardio o preeclampsia).

Aunque es más común observar una genuina crisis hipertensiva como complicación de hipertensión arterial esencial o de una hipertensión secundaria, también es frecuente en individuos sin diagnóstico previo de hipertensión. En un estudio de pacientes con crisis hipertensiva, evaluados en una unidad de urgencias, Zampaglione y colaboradores reportaron que 8% de los sujetos con emergencias y 28% con urgencias hipertensivas desconocían ser hipertensos.⁹ En pacientes con el diagnóstico previo de hipertensión arterial, un factor precipitante común fue el no apego al tratamiento antihipertensivo, que en muchas ocasiones se suspendió totalmente o se redujo la dosis sin un seguimiento clínico apropiado por el médico tratante. Un estudio reciente efectuado en 384 sujetos a los que se les diagnosticó urgencia hipertensiva mostró que 21% se desconocían hipertensos y 22% de los que estaban diagnosticados no recibía tratamiento.¹⁰ A continuación se describen los tres posibles escenarios que debemos diferenciar según las manifestaciones clínicas, antecedentes cardiovasculares y pruebas de laboratorio pertinentes en un paciente que es evaluado por presión arterial alta severa en el servicio de urgencias.

Definiciones

Hipertensión severa descontrolada o seudocrisis hipertensiva

Son sujetos con presión arterial alta severa, asintomáticos o con manifestaciones clínicas

que no son explicadas por afectación cardiovascular o cerebral y, por tanto, no necesitan un tratamiento agudo antihipertensivo, aunque sí un apropiado seguimiento ambulatorio (Figura 1). Un estudio reciente, efectuado en pacientes europeos de atención primaria con hipertensión arterial severa que acudieron a su médico general, evidenció que 60% estaba asintomático, 31% tenía urgencia hipertensiva y sólo 9% tenía emergencia hipertensiva.¹¹ En otro estudio realizado por Sobrinho y su grupo en 110 pacientes brasileños atendidos en el servicio de urgencias de dos hospitales, uno público y otro privado, con presión arterial diastólica ≥ 120 mmHg se encontró que 48% no tenía datos clínicos de daño agudo de órganos vulnerables, reuniendo así el criterio de seudocrisis hipertensiva; sin embargo, 94% fueron tratados indebidamente como crisis hipertensiva.⁸ En ocasiones, los síntomas acompañantes se deben a algún otro tipo de situación clínica aguda, por ejemplo, estrés emocional, crisis de ansiedad, dolor intenso de cualquier tipo (frecuentemente cefalea) e, incluso, vértigo moderado o severo.¹² Se debe tener cautela antes de decidir la administración de antihipertensivos en estos pacientes, porque estos síntomas pueden ser la causa y no la consecuencia de las cifras altas de presión arterial, sobre todo cuando no hay datos clínicos de daño agudo de órganos vulnerables.

Existe un trastorno caracterizado por estrés psicológico intenso (también denominado crisis de pánico), que se manifiesta con síntomas que sugieren exceso de catecolaminas, como ansiedad, temblor, sudoración, palpitaciones y, en ocasiones, hipertensión arterial paroxística severa.¹³ Puede confundirse con feocromocitoma, pero en realidad tiene un fondo psicológico y, por lo general, permanece sin diagnóstico y es tratado de manera insuficiente. En realidad es una urgencia psiquiátrica y no una emergencia o urgencia hipertensiva.

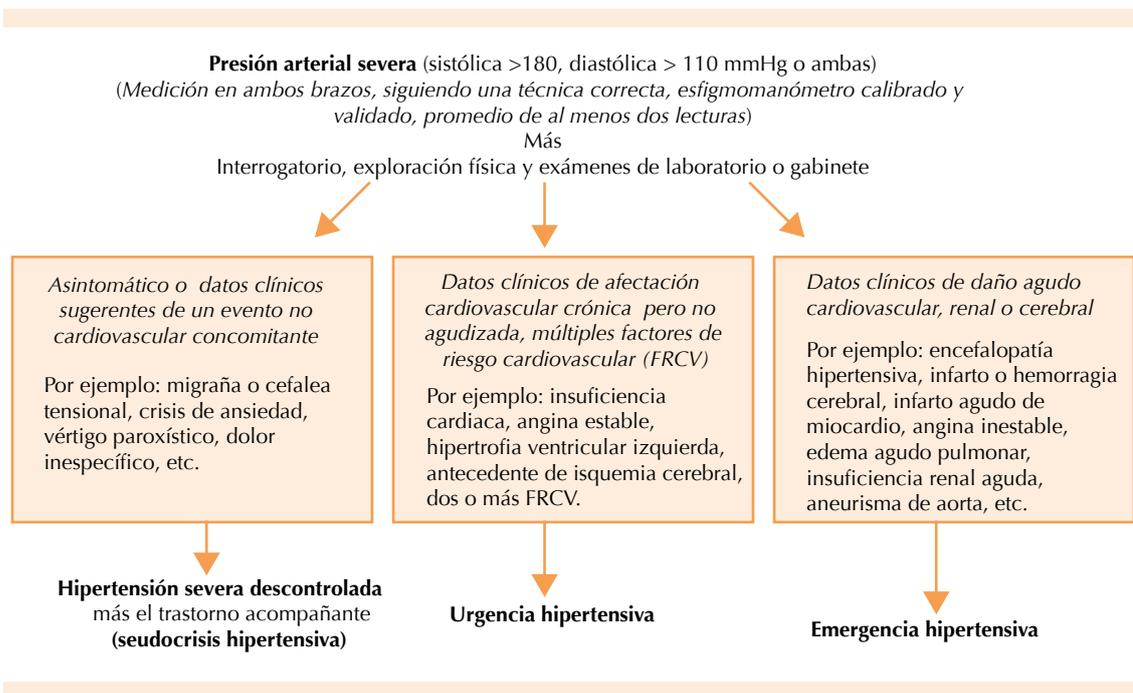


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la presión arterial severa en urgencias.

Urgencia hipertensiva

En este escenario clínico se observa presión arterial alta severa sin daño cardiovascular activo y, aunque el paciente puede manifestar síntomas poco precisos, no reúne los criterios de daño agudo de órganos vulnerables. Puede tener múltiples factores de riesgo o manifestaciones de daño crónico cardiovascular; por ejemplo, antecedente de angina, infarto de miocardio o de evento vascular cerebral, microproteinuria o enfermedad renal crónica estable. No existen estudios controlados, con distribución al azar, que justifiquen la reducción urgente de la presión arterial en esta situación hipertensiva; la urgencia reside en el seguimiento apropiado para controlarla en los siguientes días o semanas.^{4,14,15} No obstante, aunque no se justifique la reducción inmediata e intensa de la presión arterial, lo anterior no significa abandonarlo; en algunos pacientes su único contacto con el mundo médico son los servicios de urgencias.⁵ Este

tipo de condición clínica deberá continuar con evaluación y tratamiento por la consulta externa e intentar el control de la presión arterial en el mediano plazo debido a que se ha demostrado que estos pacientes pueden padecer eventos cardiovasculares después del egreso.¹⁰ Sobrinho y su grupo encontraron una tasa de mortalidad de 21% a los cinco meses de seguimiento después del egreso de urgencias.⁸

Emergencia hipertensiva

Ésta es una condición vascular grave con aumento agudo de la presión arterial acompañada de daño agudo de órganos vulnerables en evolución que pone en peligro la vida del paciente.⁴ Aunque la mayoría de ellos acude a la unidad de urgencias con presión arterial sistólica que excede 180 mmHg, diastólica mayor de 110 mmHg, o ambas, es posible encontrar pacientes con presión arterial no tan alta que potencialmente podrían padecer daño agudo de órganos vulnera-



bles, lo que constituye una genuina emergencia hipertensiva (por ejemplo, una mujer previamente normotensa que durante el embarazo padece el síndrome de preeclampsia-eclampsia o el de un paciente joven que padece glomerulonefritis aguda).^{14,16} Debido a la mayor disponibilidad de antihipertensivos cada vez más efectivos para el tratamiento y control de la hipertensión crónica, sólo alrededor de 1% de todos los hipertensos adultos padecerá emergencia hipertensiva en algún momento de su evolución.¹⁷

Después de haber controlado la emergencia es conveniente la investigación acuciosa para descartar causas secundarias de hipertensión. En una serie de casos reportados se encontró que en 56% de los pacientes que había padecido emergencia hipertensiva, la investigación exhaustiva posterior señaló la causa secundaria de su hipertensión.¹⁸ Prácticamente cualquier entidad clínica que produzca hipertensión arterial puede producir una emergencia hipertensiva. El Cuadro 2 muestra las causas asociadas más comúnmente con emergencias hipertensivas.

Evaluación clínica de la hipertensión arterial severa

El paciente con hipertensión arterial severa en la unidad de urgencias requiere una historia clínica breve pero completa, el rápido reconocimiento del tipo de afectación orgánica y la adecuada prescripción terapéutica para prevenir su progresión, las secuelas incapacitantes o la muerte por un tratamiento mal elegido.¹⁹ Esto se logrará en gran medida al diferenciar apropiadamente la verdadera emergencia hipertensiva de los otros dos trastornos que se muestran en la Figura 1.

El interrogatorio al paciente o al familiar acompañante deberá incluir: detalles de la duración y severidad de la hipertensión arterial preexistente, así como de daño agudo de órganos vulnerables, particularmente cardiorrenal y cerebrovascular.

Cuadro 2. Causas posibles de emergencias hipertensivas

Hipertensión arterial descontrolada
Enfermedad parenquimatosa renal
<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis aguda • Vasculitis • Síndrome urémico hemolítico • Púrpura trombocitopénica trombótica • Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad renovascular
<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis de la arterial renal (aterosclerosis o displasia fibromuscular) • Arteritis de Takayasu • Infarto renal
Embarazo
<ul style="list-style-type: none"> • Eclampsia
Enfermedades endocrinas
<ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitoma • Síndrome de Cushing • Tumores secretores de renina
Fármacos
Hiperreactividad autonómica
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Guillain-Barré, porfiria intermitente aguda
Alteraciones del sistema nervioso central.
<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismo craneal, infarto cerebral, hemorragia cerebral
Tumores
<ul style="list-style-type: none"> • Cerebrales, carcinoma de células renales, tumor de Wilms, linfoma
Coartación de la aorta

Es necesario investigar las características del tratamiento, como tipo y dosis de antihipertensivos administrados, y el grado de control alcanzado, así como los nombres de cualquier medicamento acostumbrado que tenga efecto en la presión arterial, como antiinflamatorios, antihistamínicos, hormonales o sustancias ilícitas como cocaína o anfetaminas.²⁰ Por lo general, en la emergencia hipertensiva los síntomas son específicos y dependen del órgano afectado, que pueden incluir: dolor de tórax (angina, infarto o disección de aorta), disnea (edema pulmonar, insuficiencia cardiaca), síntomas neurológicos, convulsiones o trastornos de la conciencia (encefalopatía hipertensiva).²¹ Alrededor de 80% de los pacientes con una emergencia tiene afectación en un órgano, en 15% se asocia daño concomitante a dos órganos y alteración multiorgánica en sólo 5% de los casos. El Cuadro 3 muestra los diagnósticos

Cuadro 3. Situaciones clínicas de daño agudo en órganos vulnerables

Cardiovascular
Angina inestable, infarto de miocardio
Insuficiencia cardíaca aguda, edema agudo pulmonar
Diseccción aguda de aorta
Sistema nervioso central
Encefalopatía hipertensiva
Infarto, hemorragia cerebral
Hemorragia subaracnoidea
Renal
Insuficiencia renal aguda
Glomerulonefritis aguda
Otros
Eclampsia
Crisis adrenérgica

clínicos más frecuentes que pueden observarse en estos pacientes.⁹

El examen clínico se inicia con mediciones correctas de la presión arterial apegadas a recomendaciones nacionales e internacionales,²² preferentemente con registro en ambos brazos y con un tamaño apropiado de brazalete.^{23,24} Esto evita sesgo de medición y es útil para descartar diseccción de aorta (alrededor de 30% de los pacientes tiene asimetría de pulsos o diferencia de presión arterial entre los brazos mayor de 20 mmHg).²⁵ Se debe incluir la búsqueda de hallazgos que sugieran daño agudo de órganos vulnerables por la hipertensión arterial severa (cerebro, corazón o riñón). El examen del fondo de ojo es esencial, puede distinguir urgencia hipertensiva de una emergencia (la existencia de hemorragias, exudados o papiledema indica esta última). Asimismo, la retinopatía hipertensiva avanzada coexiste frecuentemente con disfunción microvascular generalizada y lesión renal, por lo que hacen necesaria la evaluación oftalmológica. La valoración cardíaca permite identificar la existencia de angina o infarto, la ingurgitación yugular, estertores y un tercer ruido o galope indican insuficiencia cardíaca. Las

alteraciones visuales, cefalea intensa y cambios en el estado de alerta orientan a encefalopatía hipertensiva. Los signos focales de afectación cerebral, como hemiparesia o hemiplejía, son más indicativos de infarto o hemorragia cerebral.²¹

La palpación de los pulsos y la medición de la presión arterial en posición supina, sentada y, si es posible, en bipedestación determinan si existen datos clínicos que sugieran depleción de volumen porque una proporción importante de pacientes con emergencia hipertensiva tiene esta alteración clínica y puede complicarse más cuando se restringen los líquidos parenterales.²⁶ Las pacientes embarazadas pueden padecer el síndrome preeclampsia-eclampsia. En esos casos, algunos de los siguientes signos y síntomas sugieren mayor severidad: trastornos visuales, cefalea severa, convulsiones, trastornos de la conciencia, dolor en el hipocondrio derecho, insuficiencia cardíaca y oliguria.

Estudios iniciales de laboratorio

Es cuestionable la utilidad de las pruebas “de rutina” en pacientes con presión arterial severa asintomática en las unidades de urgencias. Un estudio en estos pacientes mostró que sólo a 6% con anomalías inesperadas clínicamente significativas pudieron haber modificado las decisiones al egreso; en ningún caso estas alteraciones se debían a lesión aguda hipertensiva.²⁷ Sin embargo, las pruebas auxiliares en pacientes con hipertensión severa, por lo general, se solicitan con base en los síntomas acompañantes y la experiencia individual del médico.

En el caso de hipertensión arterial severa sintomática con daño agudo de órganos vulnerables, como paso inicial es suficiente realizar una biometría hemática con extendido de sangre periférica, un panel metabólico que incluya urea, creatinina, electrolitos séricos y deshidrogenasa láctica (DHL), examen general de orina con



evaluación del sedimento y un electrocardiograma. Estos exámenes y la historia clínica pueden ayudar al médico a conocer el grado de daño agudo de órganos vulnerables y así facilitar la elección y la vía de administración del antihipertensivo más apropiado. La esquistocitosis en la tinción de sangre periférica, plaquetas bajas (menor de 150,000) y una concentración alta de deshidrogenasa láctica pueden indicar hemólisis microangiopática. El examen de orina puede revelar proteínas, eritrocitos o cilindros celulares (o los tres) que son sugerentes de enfermedad parenquimatosa renal, de la misma manera que el aumento en las concentraciones de azoados. La densidad urinaria aumentada puede indicar contracción del volumen. La hipopotasemia podría explicarse por hiperaldosteronismo, hipertensión renovascular o tratamiento intenso con diuréticos. Los estudios radiográficos pueden demorar la administración del antihipertensivo, por lo que se pueden diferir por algunas horas una vez estabilizado el paciente. Aunque se debe tener prudencia, pueden realizarse radiografías simples en pacientes con síntomas cardiopulmonares o una tomografía de cráneo en pacientes con manifestaciones neurológicas, siempre y cuando exista el escenario clínico apropiado.²¹ Es decir, en un paciente con dolor torácico severo, pulsos asimétricos y ensanchamiento del mediastino visualizado en una radiografía simple de tórax, se requiere la realización inmediata de una tomografía para descartar disección aórtica. Si el paciente está en coma o tiene antecedente de traumatismo severo o paresia o plejía de alguna extremidad, la tomografía computada de cráneo o la resonancia magnética pueden ser útiles para descartar hemorragias, hematomas o infartos en el cerebro. El electrocardiograma puede identificar isquemia coronaria o hipertrofia ventricular izquierda. La reducción de la presión arterial no deberá retrasarse hasta que todas las pruebas de laboratorio estén disponibles, sino que deberá iniciarse tan pronto como se establezca el estado clínico del paciente.

Tratamiento

No existen suficientes ensayos clínicos que evalúen el tratamiento óptimo en los pacientes con hipertensión arterial severa debido a la gran heterogeneidad de este tipo de pacientes que hace muy difícil el diseño de estudios prospectivos, por lo que gran parte de las recomendaciones las diseñaron en consenso paneles de expertos.^{4,28,29} Por tanto, el tratamiento debe adaptarse de manera individual, nunca por la cifra absoluta de presión arterial, sino con base en la existencia o ausencia de daño agudo de órganos vulnerables y en la coexistencia de otras enfermedades.

Seudocrisis hipertensiva y urgencia hipertensiva

Los pacientes en estas categorías con frecuencia no han tenido buen apego al tratamiento o éste no ha sido el óptimo. Debido a que ellos no padecen daño agudo de órganos vulnerables, como encefalopatía, angina, isquemia cerebral o insuficiencia renal, estos sujetos pueden tratarse en la consulta externa o en servicios de estancia corta mediante antihipertensivos por vía oral.²⁹ La excepción podría ser algún paciente posoperado o con difícil seguimiento en la consulta externa en los que se debe indicar el tratamiento bajo supervisión más estrecha. Es necesario tener cuidado en no sobreestimar el beneficio y subestimar el riesgo de reducir abruptamente la presión arterial. Cuando el beneficio no es muy evidente no debemos olvidar la frase "primero no dañar".³⁰ En ocasiones la urgencia está más en la mente del médico tratante que en la necesidad del paciente.³¹

La rápida corrección de una presión arterial severamente alta puede ocasionar en algunos pacientes periodos variantes de presión arterial, con el riesgo de transformar unaseudocrisis hipertensiva en un evento isquémico provocado por esa intervención y daño a órganos vulnerables.³²

Asimismo, el tratamiento en la sala de urgencias puede dirigirse al complejo sintomático concomitante en lugar de administrar antihipertensivos, porque la presión arterial regresará a su valor previo una vez solucionado el problema de fondo.¹² En ocasiones el reposo y el tratamiento sintomático (analgésico en caso de dolor, antiemético en caso de náusea o vómito, ansiolítico en caso de ansiedad, etc.) serán suficientes para observar reducción de la presión arterial. En un estudio multicéntrico realizado por Grassi y su grupo en 549 individuos con urgencia hipertensiva (sin daño agudo de órganos vulnerables) y presión arterial basal de 192/106 mmHg, se comparó la respuesta de la presión arterial al reposo de 30 a 60 minutos contra la respuesta a uno de tres diferentes antihipertensivos por vía oral, una y dos horas posdosis.³³ En 32% de los pacientes la reducción de la presión arterial alcanzó cifras seguras sin necesidad de algún fármaco y pudieron ser egresados de la unidad de urgencias después del periodo de reposo. En los que no respondieron y en los que se administró un antihipertensivo oral hubo respuesta satisfactoria acumulada después de una y dos horas posdosis en 53 y 79%, respectivamente. La tasa de respuesta total con reposo y un antihipertensivo oral fue de 85.8%. Un estudio más reciente, realizado en una unidad de urgencias en pacientes con presión alta normal, alta o severamente alta sin daño agudo de órganos vulnerables, para evaluar el efecto del reposo (periodo de dos horas) en la variabilidad de la presión arterial (medida cada 10 minutos), mostró reducción progresiva sólo en los pacientes con presión arterial severamente alta (presión arterial basal: 176/88 mmHg vs dos horas después: 161/92 mmHg). Este estudio mostró que la presión arterial alta sin daño agudo de órganos vulnerables tiene cierta variabilidad y tiende a disminuir después de mediciones repetidas que sugerirían un cuidadoso periodo de observación antes de un precipitado tratamiento antihipertensivo.³⁴

Asimismo, en caso de hospitalizar al paciente, sólo será por breve tiempo y no debemos dejarlo hasta normalizar su presión arterial y, mucho menos, a valores menores de 140/90 mmHg. Si el paciente recibía tratamiento antihipertensivo, pero no había sido suficiente para controlar la presión arterial o no había tenido el apego necesario al mismo, debe aprovecharse la ocasión para realizar el ajuste necesario. Si aún no se le habían prescrito antihipertensivos, entonces es el momento indicado para iniciar con el tratamiento farmacológico más adecuado al caso en particular.

El antihipertensivo oral ideal es el que produzca disminución de la presión arterial de manera suave y paulatina, mínimos efectos adversos y que no tenga la necesidad de observación especial. No existe un antihipertensivo específico que sea particularmente efectivo, pero se puede elegir entre los siguientes grupos de fármacos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II, antagonistas del calcio, diuréticos tiazídicos o beta-bloqueadores. En el estudio de Grassi y colaboradores se obtuvo una tasa de respuesta similar en la presión arterial con la administración oral de amlodipino, perindopril o labetalol.³³

Una consideración importante en situaciones de hipertensión severa es que es muy improbable que se alcance el control de las cifras de presión arterial con un solo antihipertensivo, por lo general, requieren dos o más fármacos de diferente grupo para el control adecuado.³⁵ La ventaja del tratamiento combinado es que los antihipertensivos pueden prescribirse a dosis más bajas que las que se administran como monoterapia, a fin de reducir los efectos colaterales, pero con la virtud de que puede potenciarse el efecto hipotensor.³⁶ Es recomendable, a menos que exista alguna contraindicación específica, incluir en la combinación un diurético tiazídico a dosis baja, por ejemplo, clortalidona o



hidroclorotiazida 12.5 mg al día. En lo personal, me inclino más por el primero debido a su mayor potencia antihipertensiva.³⁷ Más tarde podemos enviar al paciente a su domicilio e indicarle continuar con tratamiento oral, pero con la advertencia de que después de 48 horas regrese para ser reevaluado o programarle una cita en el corto plazo con su médico de consulta externa.²⁹ El efecto antihipertensivo máximo por vía oral generalmente requiere varias semanas, por lo que debe tenerse precaución en la toma de decisiones para aumentar, reducir o combinar los fármacos hipotensores.

En el pasado, muchos pacientes con presión arterial alta severa (identificados como crisis hipertensiva en los servicios de urgencias) se trataban con el calcioantagonista nifedipino de acción corta por vía sublingual y, de manera injustificada, también en pacientes hospitalizados;³⁸ quizá la mayor parte de las veces sólo fueron situaciones con presión arterial alta severa descontrolada o seudocrisis hipertensiva. Su difundida administración por vía sublingual se relacionó con reducciones precipitadas y no controladas de la presión arterial con la consiguiente aparición de casos de infarto cardiaco y cerebral, secundarios a la activación simpática refleja y liberación excesiva de catecolaminas.³⁹ Por tanto, la administración de nifedipino sublingual o cualquier otro antihipertensivo por esta vía no tiene ninguna justificación en pacientes con hipertensión severa.

Emergencia hipertensiva

Después de obtener la historia clínica y los exámenes de laboratorio pertinentes, después de algunos minutos, si se confirma que en realidad el paciente tiene una genuina emergencia hipertensiva, éste debe ingresar a la unidad de cuidados intensivos para la medición continua de su presión arterial y otras variables clínicas, además de la administración intravenosa del

antihipertensivo. Es probable que se requiera iniciar el tratamiento incluso antes de recabar todos los resultados de exámenes de laboratorio y gabinete o antes de diagnosticar la causa subyacente de la emergencia a fin de reducir la presión arterial en los siguientes minutos a horas. El objetivo principal del tratamiento es alcanzar la reducción progresiva y controlada de la presión arterial para minimizar el riesgo de hipoperfusión cerebral, coronaria y renal. En estos pacientes se recomienda que la reducción de la presión arterial no rebase 25% de la cifra basal o aproximadamente una presión sistólica/diastólica de 160/100-110 mmHg en las primeras dos horas de iniciado el tratamiento. Es necesario evaluar cuidadosamente cada caso y, si está indicado, primero restaurar la volemia intravascular que, incluso, puede amortiguar al sistema renina-angiotensina que se encuentra muy estimulado.

Al seleccionar el antihipertensivo es preferible que sea por infusión parenteral porque por esta vía se obtiene efecto rápido y puede dosificarse más apropiadamente. El tratamiento debe elegirse de acuerdo con el tipo de manifestación de emergencia hipertensiva. No existe evidencia suficiente derivada de ensayos clínicos con distribución al azar para identificar cuál antihipertensivo es más efectivo en reducir la morbilidad y mortalidad; sin embargo, diferentes estrategias farmacológicas parecen tener algunas ventajas contra síndromes orgánicos particulares (Cuadro 4).^{12,32,40}

CONCLUSIONES

Cuando un paciente con hipertensión severa acude a un servicio de urgencias debe realizarse la evaluación clínica cuidadosa, que va más allá de sólo medir la presión arterial, a fin de determinar si el paciente tiene una emergencia hipertensiva u otra forma de hipertensión arterial severa con síntomas que no corresponden a daño

Cuadro 4. Consideraciones terapéuticas en algunas emergencias hipertensivas

Tipo de emergencia	Fármaco de elección	Alternativa	Con riesgo o contraindicado
Encefalopatía hipertensiva	IECA, labetalol	Esmolol	Nitroprusiato de sodio
Hemorragia intracraneal	Labetalol, fenoldopam	Esmolol	Vasodilatadores*, nitroprusiato de sodio
Infarto cerebral	Labetalol, fenoldopam	Esmolol	Hidralazina, nitroprusiato de sodio
Insuficiencia cardíaca aguda, edema pulmonar	Nitroprusiato, nitroglicerina, diuréticos de asa	Enalaprilat	Labetalol, verapamil, nicardipino
Infarto del miocardio, angina	Nitroglicerina, labetalol	Esmolol	Vasodilatadores*
Crisis adrenérgica	Fentolamina, nitroglicerina, nicardipina, clevidipino	Labetalol	Monoterapia con beta-bloqueadores
Diseccción aguda de aorta	Esmolol + nitroprusiato o clevidipino o fenoldopam	Labetalol	Vasodilatadores*, verapamil
Eclampsia	Sulfato de magnesio + labetalol o nicardipina	Hidralazina	Nitroprusiato**, IECA
Insuficiencia renal aguda, hematuria, proteinuria	Fenoldopam, nicardipino	Clevidipino	Nitroprusiato, IECA

* Vasodilatadores con acción simpática refleja, hidralazina, diazóxido, dihidropiridinas.

** En caso de no poder controlar la presión arterial por otros medios.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

crítico de los órganos vulnerables (seudocrisis hipertensiva). La separación de estas condiciones permitirá la decisión apropiada respecto de la necesidad de hospitalización y el nivel de observación más adecuado, además de la vía y rapidez con que se debe reducir la presión arterial. Los pacientes con emergencia hipertensiva demandan cuidado médico intensivo; en contraparte, en pacientes con hipertensión arterial crónica severa descontrolada, o la denominada urgencia hipertensiva, podría ser suficiente una estancia corta en un cuarto de urgencias o el seguimiento en consulta externa. En ambas situaciones la presión arterial debe ser reducida de manera gradual mediante un tratamiento individualizado para reducir los riesgos del mismo. Se requiere reiniciar o ajustar el tratamiento oral en cuanto sea posible y antes de que egrese el paciente del hospital, además de agendar una cita en la consulta externa en un par de semanas para seguimiento de la presión arterial, así como la búsqueda de posibles causas secundarias de su hipertensión.

REFERENCIAS

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-223.
2. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rojas-Martínez R, Pedroza-Tobías A y col. Hipertensión arterial: prevalencia, diagnóstico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. *Salud Pública Méx* 2013;55:144-150.
3. Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G, Velázquez-Monroy O, et al. National re-survey of arterial hypertension (RENAHTA). Mexican consolidation of the cardiovascular risk factors. National follow-up cohort. *Arch Cardiol Mex* 2005;75:96-111.
4. Baumann BM, Cline DM, Pimenta E. Treatment of hypertension in the emergency department. *J Am Soc Hypertens* 2011;5:366-377.
5. Shayne P, Pitts S. Severely increased blood pressure in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2003;41:513-529.
6. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens* 2008;22:596-607.
7. Editorial: Severe symptomless hypertension. *Lancet* 1989;2:1369-1370.
8. Sobrinho S, Correia LC, Cruz C, Santiago M, et al. Occurrence rate and clinical predictors of hypertensive pseudocrisis in emergency room care. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:579-584.



9. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996;27:144-147.
10. Vlcek M, Bur A, Woisetschläger C, Herkner H, et al. Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension. *J Hypertens* 2008;26:657-662.
11. Merlo C, Bally K, Tschudi P, Martina B, Zeller A. Management and outcome of severely elevated blood pressure in primary care: a prospective observational study. *Swiss Med Wkly* 2012;142:13507.
12. Gómez-Angelatz E, Bragulat-Baur E. Hypertension, hypertensive crisis, and hypertensive emergency: approaches to emergency department care. *Emergencias* 2010;22:209-219.
13. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Votteas V, Papademetriou V. Depression masked as paroxysmal hypertension episodes. *Blood Press* 2010;19:16-19.
14. Kessler CS, Joudeh Y. Evaluation and treatment of severe asymptomatic hypertension. *Am Fam Physician* 2010;81:470-476.
15. Gallagher EJ. Hypertensive urgencies: treating the mercury? *Ann Emerg Med* 2003;41:530-531.
16. Too GT, Hill JB. Hypertensive crisis during pregnancy and postpartum period. *Semin Perinatol* 2013;37:280-287.
17. Mancia G, Sega R, Milesi V, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in hypertensive population. *Lancet* 1997;239:454-457.
18. Houston MC. Pathophysiology, clinical aspects, and treatment of hypertensive crises. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;2:99-148.
19. Tuncel M, Ram VC. Hypertensive emergencies. Etiology and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:21-31.
20. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med* 2012;125:14-22.
21. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: an update. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:569-580.
22. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on high blood pressure research. *Hypertension* 2005;45:142-161.
23. Fonseca-Reyes S, Forsyth-MacQuarrie AM, García de Alba-García JE. Simultaneous blood pressure measurement in both arms in hypertensive and nonhypertensive adult patients. *Blood Press Monit* 2012;17:149-154.
24. Fonseca-Reyes S, García de Alba-García J, Parra-Carrillo JZ, Paczka-Zapata JA. Effect of standard cuff on blood pressure readings in patients with obese arms. How frequent are arms of a large circumference? *Blood Press Monit* 2003;8:101-106.
25. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 2002;287:2262-2272.
26. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev* 2010;18:102-107.
27. Karras DJ, Kruus LK, Cienki JJ, Wald MM, et al. Utility of routine testing for patients with asymptomatic severe blood pressure elevation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2008;51:231-239.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al, and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003;289:2560-2572.
29. Wolf SJ, Lo B, Shih RD, Smith MD, Fesmire FM; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients in the emergency department with asymptomatic elevated blood pressure. *Ann Emerg Med* 2013;62:59-68.
30. Hebert CJ, Vidt DG. Hypertensive crises. *Prim Care* 2008;35:475-487.
31. Flanigan JS, Vitberg D. Hypertensive emergency and severe hypertension: what to treat, who to treat, and how to treat. *Med Clin North Am* 2006;90:439-451.
32. Tulman DB, Stawicki SP, Papadimos TJ, Murphy CV, Bergese SD. Advances in management of acute hypertension: a concise review. *Discov Med* 2012;13:375-383.
33. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, Bendersky M, et al. Group of Investigators of the REHASE Program. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens* 2008;10:662-667.
34. Cienki JJ, Deluca LA, Feaster DJ. Course of untreated high blood pressure in the emergency department. *West J Emerg Med* 2011;12:421-425.
35. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *J Clin Hypertens* 2011;13:146-154.
36. White WB. Improving blood pressure control and clinical outcomes through initial use of combination therapy in stage 2 hypertension. *Blood Press Monit* 2008;13:123-129.
37. Kaplan NM. The Choice of Thiazide Diuretics. Why chlorthalidone may replace hydrochlorothiazide. *Hypertension* 2009;54:951-953.
38. Rehman F, Mansoor GA, White WB. "Inappropriate" physician habits in prescribe oral nifedipine capsules in hospitalized patients. *Am J Hypertens* 1996;9:1035-1039.
39. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-1331.
40. Rhoney D, Peacock WF. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1448-1457.



Bioética: materia o elemento de vida del médico

RESUMEN

El profesionalismo globalizado obliga que hoy la Bioética no sea sólo una materia en los programas curriculares del médico, pues su aplicación es diaria y en forma muy diversa, por lo que su enseñanza debe ser en el aula con conferencias magistrales, en el aula con la interacción profesor-alumno, alumno-alumno, alumno-profesor y en la práctica diaria aprovechando cada caso, como sucede en la formación clínica.

Palabras clave: Bioética, enseñanza.

Federico L Rodríguez-Weber¹
María Rodríguez-Armida²

¹ Médico internista. Profesor titular de la Cátedra de Propedéutica Clínica. Profesor adjunto de la especialidad de Medicina Interna del curso del Hospital Ángeles Pedregal, Facultad de Medicina de la Universidad La Salle. Miembro de la Academia de Educación Médica.

² Médico en Servicio Social. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Bioethics: subject or life element of the physician

ABSTRACT

Nowadays, globalization of professional practice has turned Bioethics into something more than just another subject studied in medschool. This can be explained by the fact that Bioethics can be applied and is implied in various situations of the everyday life. Therefore, Bioethics should be taught in classrooms, in conferences, and through the continuous interaction between professors and students, students with other students, students with professors and in every medical case of our daily practice.

Key words: Bioethics, teaching.

Recibido: 6 de enero 2014

Aceptado: 15 de julio 2014

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

Este artículo debe citarse como
Rodríguez-Weber FL, Rodríguez-Armida M. Bioética: materia o elemento de vida del médico. Med Int Méx 2014;30:718-720.



Son muchos los cambios que en el programa para el estudio de la licenciatura de Medicina han ocurrido en los últimos 20 años, mismos que parecen responder a los cambios que se han ejercido en la práctica diaria de la profesión médica. La exigencia en el quehacer del médico de nuestro tiempo requiere cumplir con requisitos que faciliten la seguridad y calidad de la atención para los pacientes, solicitando de cada médico ser profesional.^{1,2}

Pero ¿cómo hacer para que un estudiante dé como resultado un profesional? se entiende por profesional al médico que reúne características y cualidades para ejercer la medicina, a los que hoy se han agregado valores inherentes al perfil del médico y en donde los principios bioéticos se han incorporado en las actividades diarias como resultado del desarrollo de la ciencia y la tecnología de los siglos XX y XXI, originando paradigmas que generan nuevos conceptos éticos en la práctica y en la relación médico-paciente.

Al partir de que estos principios deberán ponerse en práctica en el ejercicio diario, deben ser parte esencial de las diferentes materias y especialidades de los profesionales de la salud. Resulta lamentable que muchos profesores y en muchos cursos se opta por no involucrarse en cuestiones éticas, prefiriendo limitarse exclusivamente a los aspectos técnicos y del conocimiento de su materia. El fracaso educativo de hoy día en esta área, en parte, está relacionado con los docentes que consideran que la enseñanza únicamente es una transmisión de conocimientos o, bien, está relacionada con la posición de algunos de los profesores que consideran su manera de pensar como la única válida. El compromiso del educador debe ser crear en la práctica diaria espacios de reflexión en donde se favorezca el intercambio de ideas, valores y costumbres aplicables en la práctica profesional, aprovechando el elemento real (el paciente y la problemática generada) o, bien, creando supuestos que per-

mitan el ejercicio en esta materia, como sucede en el aprendizaje puramente clínico.³

Para familiarizarnos con el análisis a la luz de principios bioéticos, el docente debe reconocer todos los momentos educativos y aprovechar todos los ejemplos que da la práctica diaria de la medicina para hacer notar los problemas bioéticos y favorecer la reflexión y el intercambio de ideas con los estudiantes y residentes, más allá que la sola enseñanza del ejemplo. Queda claro el amplio campo de la bioética, así como el abordaje de los diferentes problemas desde muy diferentes disciplinas. Abel sugiere que los objetivos docentes en esta materia deben estar orientados en relación con los siguientes ejes: a) desarrollo progresivo de la competencia profesional. b) Armonización entre los valores del conocimiento técnico científico especializado y los valores del conocimiento global y humanístico de las personas. c) La relación entre los objetivos de la política de salud y sanitaria y la manera como se instrumentan los medios o recursos para llevarla a término.⁴

Es indudable que las clases magistrales pueden ayudar a transmitir contenidos de los temas bioéticos, pero para cambiar actitudes y transmitir valores resulta poco útil esta técnica; es más eficiente el trabajo en grupos que permita la interacción alumnos-profesor, alumnos-alumnos. En la etapa de las residencias es especialmente importante que el médico en formación establezca el intercambio de ideas con los profesores acerca de los aspectos éticos del ejercicio clínico porque muestran una visión diferente a la de los alumnos de la carrera, que tienen la óptica del paciente más que la del médico, a diferencia de lo que sucede con los residentes, porque en esta etapa les toca enfrentarse con problemas éticos de información, educación, consentimiento informado, administración de medicamentos, voluntad de muerte anticipada, recursos, etc.⁵ La disposición del profesor debe estar acompañada

de actitud del docente para con sus alumnos y mostrar coherencia entre lo que trata de enseñar y lo que ejerce en la relación profesor-alumno.⁶

Algunos de los valores que se deben aportar a este proceso y que podemos llamar instrumentales incluyen: la participación activa de las partes o el diálogo entre las mismas, la toma de decisiones autónomas, entre otras. Pero se deben fomentar otros valores para que nuestros científicos, profesionales e intelectuales sobresalientes en las ciencias y tecnología no sean deficientes en valores culturales, sociales y morales.⁷ El proceso de formación deberá fomentar el respeto máximo a la autonomía de los profesores y de los alumnos porque como mencionan Melendo y Millán-Pielles, “sólo desde la educación es posible ejercer la libertad” o, como dijera Séneca, “la única libertad es la sabiduría”.⁸

Hoy más que nunca es necesario que los médicos tengan formada su inteligencia, voluntad y los valores éticos, en especial los que tienen que ver con el cuidado de la vida y de la salud.⁹ Y de ellos, especialmente los relacionados con los principios bioéticos. “El respeto a la vida y la salud como bienes básicos, valor que se realiza a través de la no maleficencia y la beneficencia; el respeto a los derechos del otro (y en especial de los más vulnerables) es uno de los valores fundamentales del principio de justicia; la madurez moral y la responsabilidad por las consecuencias de las propias acciones van muy unidas al ejercicio de la libertad, en el principio de autonomía; poner a la persona del otro por encima de los legítimos intereses propios, tender a la calidad y excelencia en los cuidados de la salud, la compasión y el cuidado de la

vida frágil y la solidaridad individual y social fundamentalmente se apoyan en el principio de beneficencia”.⁵

Es claro que los valores deben estar presentes en la formación del médico, especialmente los relacionados con la bioética, y que esta parte de la formación debe ser impartida en el aula y aprovechar todos los recursos que nos da el ejercicio cotidiano con cada paciente y con cada caso, lo que hace de este proceso un continuo, que cierra el círculo con la conducta ejemplar y congruente del docente en la aplicación de estos valores en el día a día, de manera que es recomendable que cada individuo que participa como profesor deba aportar en este tema.

REFERENCIAS

1. Sox CH. Professionalism in the new millenium: a physician chapter. *Ann Intern Med* 2002;136:243-246.
2. Ramírez Arias JL, Ocampo Lujano R, Rodríguez Weber F. Profesionalismo en Medicina. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2008;6:133-137.
3. Mesina M, León F, Lillo R. Formación en Bioética de estudiantes de Medicina: Experiencias del aprendizaje basado en problemas en la Universidad Diego Portales. Santiago: Comunicación en IV Congreso de Educación Médica, 2007.
4. Abel F. Bioética: diálogo interdisciplinar. *Cuadernos de Bioética* 1999;37:11-16.
5. León F. Enseñar Bioética: como transmitir conocimientos, actitudes y valores. *Acta Bioethica* 2008;14:11-18.
6. Aluja M, Birke A. El papel de la ética en la investigación científica y la educación superior. 2ª ed. México: Academia Mexicana de Ciencias, Fondo de Cultura Económica, 2004.
7. Llano A. Bioética y educación para el siglo XXI. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana, 2006.
8. Melendo T, Millán Puelles L. La pasión de la verdad. Hacia una educación liberadora. Navarra: EUNSA, 1997.
9. Melich JC, Palou J, Poch C, Fons M, editores. Responder del otro. Reflexiones y experiencias para educar en valores éticos. Madrid: Editorial Síntesis, 2001.



Calcifilaxis en la práctica clínica: informe de un caso con insuficiencia renal crónica terminal

RESUMEN

La calcifilaxis se distingue por la aparición y rápida progresión de necrosis isquémica con úlceras cutáneas por depósito de sales cálcicas en la capa media de las arteriolas dermoepidérmicas. Tiene elevada mortalidad (60 a 80%), pero baja incidencia (1 a 4%). La prueba patrón de referencia para confirmar el diagnóstico es el estudio histológico. Se comunica el caso de un paciente de 64 años de edad con antecedente de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica terminal, que inició su padecimiento dos semanas previas a su ingreso con parestesias distales, posteriormente aparecieron flictenas en los pulpejos y el talón derecho que progresaron a úlceras necróticas. El paciente cumplió los criterios clínicos, bioquímicos y de imagen de este padecimiento.

Palabras clave: calcifilaxis, insuficiencia renal crónica, paratohormona.

José Antonio de Jesús Batún-Garrido¹
Éufrates Hernández-Núñez²
Humberto Muñoz-Pérez³

¹ Médico residente de primer año de Medicina Interna.

² Médico internista y reumatólogo, jefe del Servicio de Medicina Interna.

³ Médico internista y nefrólogo, adscrito al Servicio de Nefrología.

Hospital Regional de Alta Especialidad Gustavo A Rovirosa Pérez, Villahermosa, Tabasco, México.

Calciphylaxis in the clinical practice: A report of a case with end stage chronic renal failure

ABSTRACT

Calciphylaxis is characterized by onset and fast progression of ischaemic necrosis with cutaneous ulceration by deposit of calcium salts in the middle layer of dermoepidermal arterioles. This entity has a high mortality (60-80%), but a low incidence (1-4%). The gold standard testing to confirm the diagnosis is the histological study. This paper reports the case of a 64-year-old male patient with history of high blood pressure, type 2 diabetes mellitus and terminal chronic renal failure, who began this condition two weeks before his hospital admission with distal paresthesias, then blisters in fingertips and right heel appeared that progressed into necrotic ulceration. The patient fulfilled the clinical, biochemical and radiologic criteria for this disease.

Key words: calciphylaxis, chronic renal failure, parathormone.

Recibido: 21 de enero 2014

Aceptado: 19 de junio 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
antonio_bg1986@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Batún-Garrido JAJ, Hernández-Núñez E, Muñoz-Pérez H. Calcifilaxis en la práctica clínica: informe de un caso con insuficiencia renal crónica terminal. Med Int Méx 2014;30:721-726.

ANTECEDENTES

La insuficiencia renal crónica en etapa terminal se distingue por una serie de anomalías metabólicas que pueden conducir a depósitos de calcio en diversos tejidos. La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante consiste en la aparición y progresión rápida de necrosis isquémica con úlceras cutáneas por depósito de sales cálcicas en la capa media de las arteriolas dermoepidérmicas.¹ Esta entidad tiene mal pronóstico y elevada mortalidad (60 a 80%),² pero baja incidencia (1-4%),^{3,4} existen dos tipos: proximal y acral. En los pacientes con insuficiencia renal crónica se expresa por alteración en el metabolismo del calcio y fósforo. La prueba patrón de referencia para confirmar el diagnóstico es el estudio histológico.² Se informa el caso de un paciente con calcifilaxis en terapia de reemplazo por insuficiencia renal crónica en etapa terminal.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 64 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada a los 40 años de edad en fase de autorregulación, hipertensión arterial sistémica diagnosticada a los 55 años de edad en tratamiento con ARA-2 e insuficiencia renal crónica terminal secundaria a nefropatía diabética, en terapia de reemplazo con diálisis peritoneal desde diciembre de 2012. Consumía calcio de manera crónica. Inició su padecimiento dos semanas previas a su ingreso con parestesias en los dedos de la mano derecha, posteriormente padeció flictenas en los pulpejos del segundo y tercer dedos de la mano derecha y el talón derecho, mismas que se rompieron espontáneamente con progresión a máculas violáceas dolorosas y, finalmente, úlceras necróticas. A la exploración física se encontró necrosis cutánea en la falange distal del tercer y cuarto dedos de la mano derecha (Figura 1) y una úlcera necrótica en ambos talones (Figura 2). Los análisis de laboratorio a su ingreso reportaron:



Figura 1. Úlceras necróticas en el tercer y cuarto dedos de la mano derecha.



Figura 2. Úlcera necrótica en el talón derecho.

leucocitos de $20.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $18.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hb 8.4 g/dL, Hto 26.1%, MCV 86.3 fL, MCH 27.4 pg, plaquetas $294.00 \times 10^3/\mu\text{L}$, glucosa 98 mg/dL, creatinina 15.7 mg/dL, BUN 152.4 mg/dL, urea 326.14 mg/dL, Na 133 mmol/L, K 6.5 mmol/L, calcio corregido para albúmina de

9.1 mg/dL. La radiografía del pie derecho mostró calcificación de la arteria tibial anterior y posterior, plantar media, lateral y dorsal (Figura 3); la radiografía de la mano derecha evidenció calcificación de la arteria radial e interósea y del arco palmar (Figura 4). El paciente ingresó al servicio de Medicina Interna y se sospechó el diagnóstico



Figura 3. Calcificación de la arteria tibial anterior y posterior, plantar media, lateral y dorsal.



Figura 4. Calcificación de la arteria radial e interósea y del arco palmar.

de calcifilaxis, por lo que se realizó radiografía de pelvis que reportó calcificación de la arteria iliaca externa y femoral bilateral. La radiografía de tórax evidenció botón aórtico prominente y calcificado. La concentración de fósforo fue de 8.9 mg/dL, con relación Ca^{++}/P de 80.99 y concentración de paratohormona de 530 pg/mL. Se suspendió la ingestión de calcio, posteriormente se inició la administración de antimicrobianos, anticoagulantes y bisfosfonatos. El ultrasonido doppler de miembros pélvicos mostró cambios por arterioesclerosis generalizada con flujos segmentarios y filiformes en las arterias poplíteas, tibiales posteriores y dorsales de ambas extremidades con datos de insuficiencia valvular de las arterias tibiales posteriores. El servicio de Angiología determinó tratamiento radical, con amputación supracondílea del miembro pélvico derecho. Se envió la muestra al servicio de Patología que reportó calcificación de la pared de la capa media de las arterias subcutáneas, hiperplasia de la íntima, trombosis sin evidencia de vasculitis y necrosis subcutánea y epidérmica generalizada. El paciente permaneció internado con varios factores de mal pronóstico a corto plazo, tuvo evolución tórpida, con ausencia de respuesta al tratamiento y finalmente falleció debido a choque séptico.

DISCUSIÓN

La calcifilaxis es una entidad reportada por Brian y Whites en 1898 y descrita por Selye, Gentile y Pioreschi en 1962, definida como un estado de hipersensibilidad sistémica en el que los tejidos, incluida la piel, responden frente a agentes desencadenantes concretos, con rápido depósito de calcio. Estas observaciones, hechas en roedores, se parecían a la anafilaxia (sensibilización seguida por una reacción tras la exposición), pero no hubo evidencia de producción de anticuerpos o hipersensibilidad inmunológica clásica.^{1,5-7} Años más tarde se describió un estado de calcificación de la piel en pacientes urémicos y,

debido a que este modelo se parecía al de Selye, se le llamó calcifilaxis, la diferencia es que en los seres humanos se refiere principalmente a la calcificación vascular, porque los modelos animales de Selye tuvieron calcificación de los tejidos cutáneos.⁵

La calcifilaxis es una enfermedad poco frecuente; aunque se ha visto en pacientes con función renal conservada, se asocia principalmente con insuficiencia renal crónica en fase terminal, con incidencia de 1 a 4%.^{2,4,5} Entre los factores predisponentes destacan: hiperfosfatemia, aumento de la relación Ca^{++}/P mayor de 70, aumento de las concentraciones de paratohormona, bajas concentraciones de proteína C y S, medicamentos inmunosupresores, tratamiento con glucocorticoides o dicumarínicos.^{2,4,6}

Las alteraciones en la producción de vitamina D que ocurren en los pacientes con insuficiencia renal crónica reducen la absorción intestinal de calcio que expresa hipocalcemia, lo que estimula la producción de paratohormona, provocando hiperparatiroidismo secundario, que intensifica la absorción ósea con el fin de revertir la hipocalcemia; sin embargo, esto origina hiperfosfatemia, que se agrava por la disminución del aclaramiento renal de fosfatos que tienen los pacientes con insuficiencia renal crónica. Estas alteraciones en el metabolismo del fósforo y calcio pueden provocar calcificaciones metastásicas, en especial si la relación Ca^{++}/P es mayor a 70; sin embargo, existen pacientes que tienen calcifilaxis con relación de Ca^{++}/P menores y concentraciones normales de paratohormona.^{4,5}

Los factores moleculares relacionados, como el receptor activador del factor nuclear κB , el ligando RANK y osteoprotegerina, desempeñan un papel decisivo para el depósito de minerales y resorción ósea, también parecen regular la mineralización extraesquelética. Los trastornos de este sistema se han vinculado con ciertas

enfermedades óseas y pueden ser la base de la patogénesis de la calcifilaxis.⁶

La paratohormona, la administración de glucocorticoides, el aluminio y las hepatopatías son capaces de aumentar la expresión del ligando RANK, la disminución en la expresión de osteoprotegerina, la activación del factor nuclear κB o degradación de la proteína inhibidora del factor nuclear κB . Además, la warfarina puede ser un cofactor importante que aumenta la calcificación vascular a través de la inhibición de la vitamina K.⁶

En términos clínicos el padecimiento suele iniciar con dolor de tipo neuropático con disestesias, asociado con nódulos cutáneos o pápulas, los cambios cutáneos se asocian con eritema y livedo reticularis que progresan a úlceras necróticas.⁶⁻⁸

Por lo general, las lesiones afectan las extremidades inferiores, aunque también se han informado lesiones en otros tejidos, como las mamas, la lengua, el tronco, la región interna de los muslos, el abdomen y el pene.^{3,4,8}

El diagnóstico se realiza mediante biopsia de piel que muestra la calcificación de las paredes mediales de los vasos cutáneos sin inflamación.^{2,7}

A pesar de que el diagnóstico es histológico, los estudios de imagen ayudan a detectar calcificaciones vasculares y deben realizarse en la evaluación inicial del paciente, principalmente la radiografía de manos, pelvis y abdomen lateral, que son una herramienta de estudio valiosa y poco costosa para la detección de calcificaciones extraesqueléticas. La tomografía computada y por emisión de electrones tienen mayor sensibilidad que la radiografía; sin embargo, debido a su costo, deben usarse únicamente para vigilar la progresión de las calcificaciones vasculares. La ecocardiografía es



una herramienta fácil de usar para detectar calcificaciones valvulares. La ecografía carotídea revela calcificaciones en la placa aterosclerótica y es útil para medir el grosor de la capa íntima-media. Existe relación entre el aumento del grosor de la capa íntima-media carotídea, las calcificaciones carotídeas y el aumento del riesgo de calcificaciones valvulares.⁹

La calcifilaxis tiene alta mortalidad, de 60 a 80% después de 12 meses de realizarse el diagnóstico, secundaria a sepsis por infección de las heridas.³

El tratamiento oportuno de las infecciones de la piel con desbridamiento quirúrgico y antibióticos apropiados es imprescindible y se asocia con mayor supervivencia. Las alteraciones del metabolismo del calcio subyacentes deben corregirse con baños bajos en calcio para la diálisis, resinas quelantes de fosfatos, paratiroidectomía o las tres. Inicialmente todos los aglutinantes de fosfato cálcico orales deben reemplazarse con aglutinantes no calcio fosfato (sevelamer, carbonato de lantano, carbonato de magnesio) y deben suspenderse todos los suplementos orales de calcio. Es de gran importancia mantener el control estricto de la hiperfosfatemia con la combinación de varios quelantes de fósforo con la finalidad de mantenerlo en concentraciones inferiores a 5 mg/dL.⁸ El éxito del tratamiento también se ha reportado con cinacalcet, la paratiroidectomía se reserva para los pacientes con concentraciones marcadamente elevadas de paratohormona o con respuesta deficiente al tratamiento con cinacalcet. Debe interrumpirse la administración de vitamina D y de glucocorticoides. Los glucocorticoides sistémicos contribuyen a la calcificación de las arteriolas y exacerban las concentraciones de calcio y fosfato mediante la inducción de la enfermedad del hueso adinámico, lo que aumenta el riesgo de infecciones. La anticoagulación puede ser útil en los casos de deficiencia de proteína C y S.^{3,5,6}

Para el tratamiento de la calcifilaxis también pueden administrarse metabolitos activos de la vitamina D, como el paricalcitol, que es un análogo sintético biológicamente activo de la vitamina D con modificaciones en su cadena lateral (d2) y el anillo A, lo que permite la activación selectiva del receptor de la vitamina D. Se indica para la prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con la enfermedad renal crónica en pacientes en estadios 3 y 4 según las guías KDIGO y en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 con hemodiálisis y en diálisis peritoneal.¹⁰ En comparación con el calcitriol, disminuye más rápidamente las concentraciones de paratohormona y tiene menor incidencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia; además, en modelos animales se ha demostrado que no aumenta la expresión de marcadores procalcificantes en las células del músculo liso vascular, a diferencia de lo que ocurre con los análogos de la vitamina D, que sí sobreexpresan algunos de estos marcadores aumentando la calcificación vascular. Este efecto protector de la calcificación vascular propio del paricalcitol es independiente de las concentraciones séricas de calcio, fósforo y paratohormona.^{2,10,11}

CONCLUSIONES

La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante es un padecimiento poco frecuente, afecta a 1-4% de los pacientes con insuficiencia renal crónica, principalmente del género femenino y en hemodiálisis. El caso que comunicamos cumplía con los criterios clínicos (lesiones cutáneas), bioquímicos (relación $Ca^{++}/P > 70$, concentraciones altas de paratohormona) y de imagen (calcificaciones vasculares). Inicialmente se difirió la toma de biopsia para evitar impetiginización, septicemia o diseminación; sin embargo, debido a que se realizó amputación supracondílea, se efectuó la biopsia de esta pieza, que confirmó el diagnóstico por hallazgos histológicos.

A pesar de tratarse de una enfermedad con baja incidencia, en los últimos años se ha incrementado debido al aumento de la supervivencia de los pacientes nefróticos. Se sugiere la vigilancia de las concentraciones de calcio, fósforo y parathormona en los pacientes con factores de riesgo para realizar el diagnóstico en etapas tempranas y disminuir la mortalidad secundaria a sepsis.

REFERENCIAS

1. Pérez J, Vargas J, Echeverría J, Rodríguez P, Pulido A. Calcifilaxis y enfermedad renal crónica. *Acta Med Colomb* 2011;36:149-152.
2. Scola N, Kreuter A. Calciphylaxis: a severe complication of renal disease. *CMAJ* 2011;183:1882.
3. Verdalles U, Verde E, García S, Goicochea M. Calcifilaxis: complicación grave del síndrome cardio-metabólico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). *Nefrología* 2008;28:32-36.
4. Prados M, Pino M, Garófano R, Moriana C. Calcifilaxis severa en paciente en hemodiálisis. *Dial Traspl* 2010;31:76-78.
5. Kyttaris V, Timbil S, Kalliakakos D, Vaiopoulos G, Weinstein A. Calciphylaxis: a pseudo-vasculitis syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:264-267.
6. Weenig R, Sewell L, Davis M, McCarthy J, Pittelkow M. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:569-579.
7. Gómez E, Vicente F, Álvarez J, Naz E, Palencia S. Calcifilaxis en pacientes dializados. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95:178-182.
8. Sowers K, Hayden M. Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3:109-121.
9. Rodríguez N, Jiménez I, Méndez C, Canal C y col. Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones oseominerales asociadas a la enfermedad renal crónica. *Dial Traspl* 2010;31:79-85.
10. Alborzi P, Patel N, Peterson C, Bills J, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008;52:249-255.
11. Hervas J, Prados M, Polo A, Cerezo S. Efectividad del tratamiento con paricalcitol por vía oral en pacientes con enfermedad renal crónica en etapas anteriores a la diálisis. *Nefrología* 2011;31:697-706.



Síndrome hemofagocítico asociado con virus de la influenza A H1N1

RESUMEN

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad poco frecuente, causada por la disfunción de las células citotóxicas y células natural killer, lo que provoca la liberación aberrante de citocinas y resulta en la proliferación y activación de histiocitos con la subsecuente hemofagocitosis. Se conocen dos formas: la primaria o genética y la secundaria o reactiva. Se manifiesta con fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, exantema maculopapular, citopenias, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia. Se ha relacionado con varios virus, entre los que destacan: el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes 6 y 8, parvovirus B-19 y de la inmunodeficiencia humana y existen pocos reportes relacionados con el virus de la influenza A H1N1. El diagnóstico se realiza mediante los datos clínicos, exámenes de laboratorio, estudio histopatológico y biomarcadores séricos. El tratamiento está encaminado a la corrección de la causa desencadenante, también incluye esteroides e inmunosupresores. El objetivo de este trabajo es comunicar un caso clínico de síndrome hemofagocítico.

Palabras clave: síndrome hemofagocítico, influenza A, corticoesteroide.

Raúl Carrillo-Esper¹
Jesús Arturo Rivero-Martínez³
Adriana Denise Zepeda-Mendoza²

¹ Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

² Residente de Terapia Intensiva.

Fundación Clínica Médica Sur.

³ Residente de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Influenza virus A H1N1 associated hemophagocytic syndrome

ABSTRACT

Hemophagocytic syndrome is a rare disease caused by a dysfunction of the cytotoxic cells and NK cells, causing aberrant cytokine release, resulting in the proliferation and activation of histiocytes with subsequent hemophagocytosis. Two forms are known, primary or genetic and secondary or reactive. It manifests with fever, lymphadenopathy, hepatoesplenomegaly, maculopapular rash, cytopenias, hypertriglyceridemia and hyperferritinemia. It has been linked to several virus, highlighting the Epstein-Barr, cytomegalovirus, herpes 6 and 8, parvovirus B-19 and human immunodeficiency and there are few reports of related virus influenza A H1N1. Diagnosis is done by clinical data, laboratory tests, histopathology and serum biomarkers. Treatment is aimed at correcting the underlying cause, as well as steroids and immunosuppressants. The aim of this paper is to report a clinical case of hemophagocytic syndrome.

Key words: hemophagocytic syndrome, influenza A, steroid.

Recibido: 26 de febrero 2014

Aceptado: 17 de junio 2014

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra 150
14050 México, DF
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Rivero-Martínez JA, Zepeda-Mendoza AD. Síndrome hemofagocítico asociado con virus de la influenza A H1N1. Med Int Méx 2014;30:738-744.

El síndrome hemofagocítico, también llamado linfohistiocitosis hemofagocítica, es una enfermedad poco frecuente, causada por la disfunción de las células citotóxicas y natural killer, lo que provoca la liberación aberrante de citocinas que resulta en la proliferación y activación de histiocitos con la subsecuente hemofagocitosis.¹ Existen dos formas de manifestación: primario o hereditario y secundario o adquirido, este último es el más frecuente.²

En 1939, Scott y Robb-Smith lo describieron y denominaron “reticulosis medular histiocítica”.³ A pesar de que no existen datos de su incidencia debido a que en muchas ocasiones es subdiagnosticado, se ha identificado que no tiene predilección por edad, raza o género, pero sigue un patrón estacional, ocurre más frecuentemente en verano.⁴ Un estudio reciente retrospectivo reveló la prevalencia en Texas de al menos 1 caso por cada 100,000 personas mayores de 18 años.⁵ Los virus relacionados frecuentemente son: Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes 6 y 8, parvovirus B-19 y de la inmunodeficiencia humana; recientemente se documentó su relación con el virus de la influenza.⁶ La infiltración histiocítica afecta predominantemente al sistema reticuloendotelial provocando hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía y pancitopenia. El diagnóstico se realiza con los datos clínicos (fiebre a pesar de la administración de antimicrobianos de amplio espectro, exantema maculopapular, síntomas neurológicos), de laboratorio (coagulopatía y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático), estudio histopatológico y biomarcadores séricos.⁷ El tratamiento está encaminado a la corrección de la causa desencadenante, también incluye inmunosupresores y, en algunos casos, el trasplante de médula ósea.⁸⁻¹⁰

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 35 años de edad, sin antecedentes de importancia. Ingresó a la Unidad

de Terapia Intensiva (UTI) por padecer un cuadro rápidamente progresivo que se distinguía por ataque al estado general, fiebre, tos no productiva, disnea de pequeños esfuerzos e hipoxemia resistente a oxígeno suplementario, por lo que requirió apoyo mecánico ventilatorio. La radiografía de tórax mostró infiltrado reticular, que fue confirmado por tomografía axial computada (Figura 1).

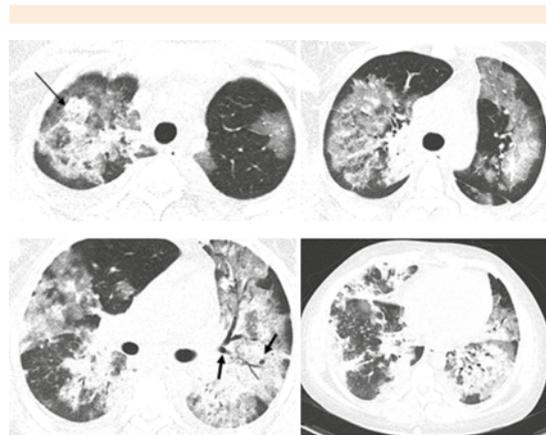


Figura 1. Tomografía simple de tórax en la que se observan áreas de consolidación en ápices (flecha), opacidad en imagen de vidrio despulido y bronquiectasias (flechas gruesas) y áreas de consolidación basal.

Los estudios serológicos para toxoplasmosis, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, rubéola, virus de hepatitis y VIH fueron negativos. La prueba rápida de influenza fue reactiva para virus de influenza tipo A y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue positiva para el subtipo H1N1. En los estudios de laboratorio se evidenció pancitopenia (leucocitos $1.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $0.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $106 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hb 6.0 g/dL), hiperferritinemia (1,200 ng/mL), hipertrigliceridemia (473.8 mg/dL) e hipofibrinogenemia (158 ng/mL).

Con estos datos se sospechó el diagnóstico de síndrome hemofagocítico relacionado con el virus

de influenza A H1N1 y, debido a la pancitopenia, se realizó aspirado de médula ósea, en el que se observaron datos de hemofagocitosis (Figura 2).

Se inició tratamiento con oseltamivir y corticoesteroides, la paciente cursó con mejoría significativa y se realizó extubación exitosa; las líneas celulares y el resto de los parámetros bioquímicos regresaron a la normalidad (Cuadro 1). Continuó su tratamiento hospitalizada y posteriormente egresó a su domicilio.

DISCUSIÓN

Los síntomas del resfriado común (gripe) los describió Hipócrates desde la antigüedad, hace

aproximadamente 2,400 años.¹¹ Esto demuestra que las infecciones virales han acompañado a los seres humanos desde tiempos inmemorables, convirtiéndose en muchas ocasiones en verdaderos problemas de salud pública en todo el mundo. El virus de la influenza es uno de los principales agentes causales de esta afección; se tiene documentado que desde 1510 hasta la actualidad se han descrito cerca de 31 pandemias relacionadas con este virus y, en general, son causa importante de mortalidad.¹²

Las consecuencias hematológicas de las infecciones virales son diversas y suelen manifestarse en etapas tempranas de la enfermedad, como: anemia, neutropenia, trombocitopenia, pancito-

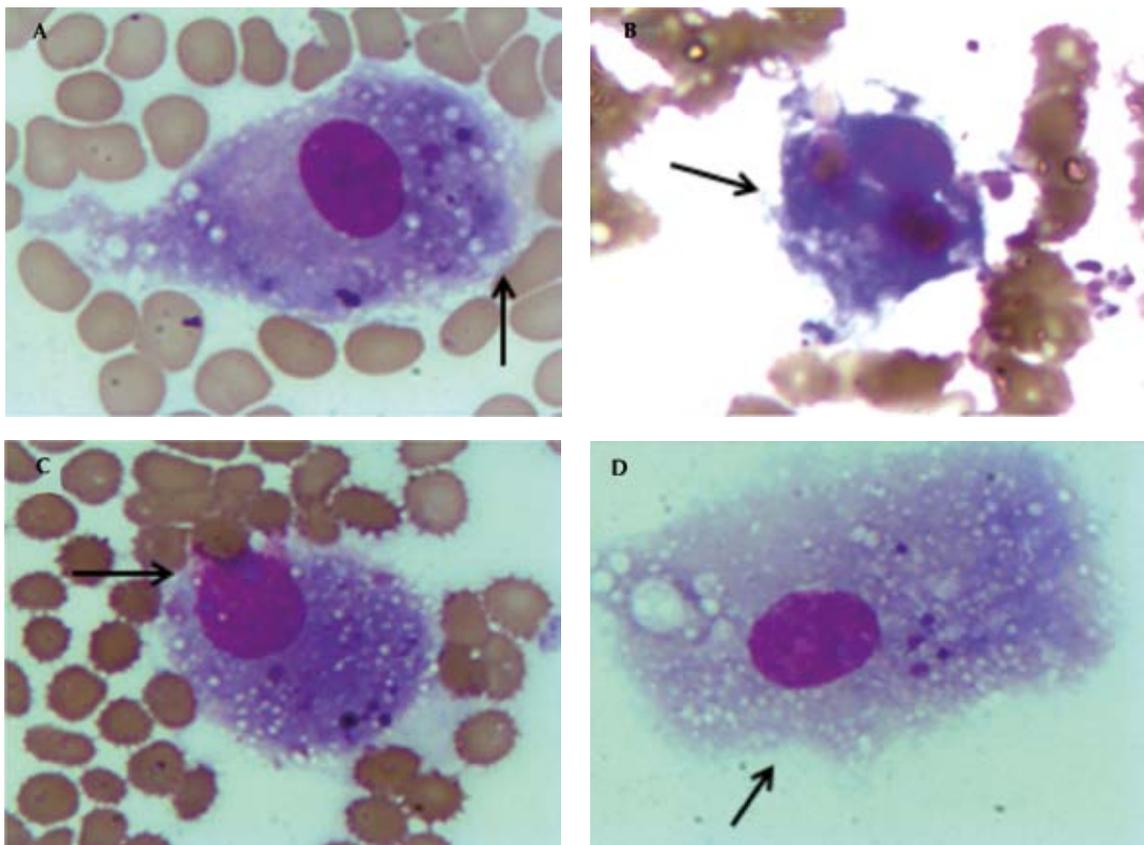


Figura 2. Aspirado de médula ósea en donde se observan macrófagos con hemofagocitosis (flechas). H&E 400 x.

**Cuadro 1.** Hallazgos de laboratorio

Hallazgos de laboratorio	5 de enero, 14	20 de enero, 14	Valor normal
Hb (g/dL)	6.0	9.8	13-17
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	1.2	6.4	4.5-11.5
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	0.9	5.7	1.8-7
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	106	256	150-450
Bilirrubina directa (mg/L)	0.42	0.53	0-0.3
AST (U/L)	49	76	15-41
ALT (U/L)	25	157	14-54
Ferritina (ng/mL)	1,200	264	20-200
Reticulocitos (%)	0.7	0.84	0.5-2
Triglicéridos (mg/dL)	473.8	173.8	10-149
PCR (mg/L)	63.99	37.9	0-7.4
LDH (U/L)	561	313	98-192
Fibrinógeno (mg/dL)	158	306	177-410
Procalcitonina (ng/mL)	0.38	0.08	0-0.06

penia, leucocitosis, linfocitosis, linfocitosis hemofagocítica, trastornos linfoproliferativos y anomalías de la coagulación, como la coagulación intravascular diseminada.¹³⁻¹⁹

Los mecanismos por los que los virus producen citopenias son varios, incluyen el decremento en la producción –como consecuencia de la administración concomitante de fármacos, supresión viral de la médula ósea, efectos inhibitorios de citocinas inflamatorias, necrosis de la médula ósea– y el incremento en la destrucción –por hemólisis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, púrpura trombocitopénica trombótica o hemofagocitosis–.¹⁶

El síndrome hemofagocítico es una condición clínico-patológica poco frecuente que se manifiesta con fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, exantema maculopapular, citopenias, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia (Cuadro 2).²⁰⁻²¹

Como en el caso de la paciente, la característica histopatológica del síndrome es la infiltración de

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico

A. Diagnóstico molecular de genes relacionados con síndrome hemofagocítico (PRF1, UNC13 D, ST XBP2, RAB27A, STX11, SH2D1A o XIAP) o

B. Existencia de al menos cinco de los siguientes criterios

Clínicos

Fiebre

Esplenomegalia

Laboratorio (citopenias que afectan a dos terceras partes de linajes)

Hemoglobina < 9 g/L

Plaquetas < 100 x 10⁹/L

Neutrófilos < 1.0 x 10⁹/L

Hipertrigliceridemia (triglicéridos > 265 mg/dL) o

hipofibrinogenemia (fibrinógeno <1.5 g/L)

Baja actividad de las células natural killer (de acuerdo con los valores de referencia)

Ferritina elevada (> 500 mg/dL)

Histopatológicos

Hemofagocitosis en médula ósea, el bazo o nódulo linfático

Biomarcadores

Medición elevada de CD 25 (por ejemplo, receptor soluble de IL-2 ≥ 2.400 μ/mL)

* Síndrome hemofagocítico. No debería tener evidencia de malignidad.

** Evidencia que lo soporte: síntomas en el sistema nervioso central, pleocitosis (células mononucleares) o elevación de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Ictericia, alteración de las pruebas de funcionamiento hepático y biopsia de hígado que revele hepatitis crónica, coagulopatía, hipertrofia del nódulo linfático, edema, exantema, hipoproteinemia, hiponatremia.

*** La ausencia de hemofagocitosis no excluye el diagnóstico de síndrome hemofagocítico.

la médula ósea y el sistema reticuloendotelial por macrófagos e histiocitos activados, lo que causa una fagocitosis descontrolada de plaquetas, eritrocitos, linfocitos y células precursoras.

El síndrome hemofagocítico de tipo adquirido se asocia con enfermedades severas, incluidas las infecciones virales (29%), bacterianas, fúngicas o por protozoarios (20%), malignidades (27%), enfermedades reumáticas (7%) y otros síndromes de inmunodeficiencia (6%).²²

Actualmente se reconoce el nombre de síndrome hemofagocítico asociado con infección y, en el

caso del grupo viral, síndrome hemofagocítico asociado con virus. Este último se relaciona con diversos virus, los más frecuentes son: de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes 6 y 8, parvovirus B-19, de la inmunodeficiencia humana y, recientemente, el de la influenza, entre otros.⁶ El causado por virus de la influenza es extremadamente raro, se han documentado escasos informes de casos en pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes.^{23,24}

El virus de la gripe o resfriado común es un virus ARN de la familia Orthomyxoviridae que, a su vez, incluye cinco géneros: virus de la influenza (A, B y C), isavirus y thogotovirus. Los dos primeros son responsables de la mayoría de casos en humanos. En el grupo de virus de la influenza las características que los diferencian son principalmente las antigénicas de la nucleoproteína y los antígenos proteínicos de la matriz. El subtipo A (más frecuente) consta de dos principales factores de virulencia denominados hemaglutinina, que es una lectina mediadora de la fijación del virus a la célula diana y de la entrada del material genético, y la neuraminidasa, responsable de la liberación del virión y la propagación de la infección a través de la escisión de los residuos de ácido siálico en las células huésped. En la actualidad se conocen 17 subtipos de hemaglutinina y 10 de neuraminidasa.²⁵

Por último, cada género se subdivide en diferentes cepas de acuerdo con el lugar de origen, año de aislamiento y tipo de hemaglutinina y neuraminidasa que expresen. Cada año, la gripe desarrolla mutaciones en estos genes que expresan estas glicoproteínas y cuando los nuevos subtipos de hemaglutinina o neuraminidasa se introducen a través de la mezcla, o dentro de otras especies (aviar o porcina), se crea un nuevo subtipo, lo que se conoce como cambio antigénico, responsable de las pandemias.²⁶ Por ejemplo, el tipo H1N1, relacionado con la gripe española en 1918; el H3N2, que afectó a Hong

Kong en 1968; el H5N1, relacionando con la gripe aviar en 2007 y, el ejemplo más reciente lo constituyen los casos en México durante la pandemia de influenza H1N1 en 2009.¹²

La asociación del síndrome hemofagocítico con el virus de la influenza se ha observado con el tipo estacional, aviar (H5N1) y porcino (H1N1).^{23,27} Los mecanismos fisiopatológicos aún no son bien comprendidos, pero se sabe que existe mayor expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipos I y II (MHC I y MHC II), lo que comprende una activación de macrófagos esplénicos.²⁸

Hsieh y su grupo encontraron que la hemaglutinina de los virus H5N1 es capaz de suprimir la expresión de perforinas y, de esta manera, reducir la citotoxicidad de los linfocitos CD8, incluida la capacidad para eliminar las células portadoras de H5 que conducen a la liberación marcada e hiperproducción de interferón gamma con sobreactivación de macrófagos. Debido a la capacidad de mutación se ha observado, además, que algunos virus son resistentes a la amantadina.²⁹ En los últimos años esta relación ha cobrado gran relevancia, sobre todo a raíz de la pandemia ocurrida en México, causada por virus de influenza porcina (H1N1).

El tratamiento del síndrome hemofagocítico asociado con virus no está bien definido debido a la falta de estudios controlados.³⁰ Algunos tratamientos de soporte corrigen las citopenias y controlan la infección. Se ha reportado la efectividad de los corticosteroides (metilprednisolona) o la plasmaféresis.

Las complicaciones derivadas de las citopenias son el sangrado, incremento del riesgo de infecciones (por grampositivos), cualquier sangrado espontáneo, disfunción orgánica y coagulación intravascular diseminada. Los reportes de series estudiadas revelan que la sepsis severa contri-



buye con más de 40% de la mortalidad en estos pacientes.³¹ El pronóstico radica en la gravedad y duración de las citopenias.

CONCLUSIÓN

El virus de la influenza puede causar diversas manifestaciones hematológicas, que incluyen citopenias y hemofagocitosis en pacientes con o sin comorbilidades subyacentes. El conocimiento y la comprensión acerca del síndrome hemofagocítico desencadenado por el virus de la influenza A H1N1 puede contribuir a la sospecha diagnóstica del clínico ante un paciente con síntomas de resfriado común, a fin de establecer el diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento específico del agente causal, lo que puede mejorar la supervivencia, sobre todo en los casos severos potencialmente mortales.

REFERENCIAS

- Rouphael N, Talati N, Vaughan C, Cunningham K, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814-822.
- Janka G, Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:82-88.
- Scott R, Robb A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939;2:194-198.
- Chen RL, Su JJ, Lin KH. Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullary reticulosis: an atypical form of Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96:171-176.
- Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:424-428.
- Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol* 2010;20:93-105.
- Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 2013;139:713-727.
- Horne A, Janka G, Maarten Egeler. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005;129:622-630.
- Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2006;107:1233-1236.
- Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006;117:743-750.
- Martin PM, Martin-Granel E. 2,500-year evolution of the term epidemic. *Emerg Infect Dis* 2006;12:976-980.
- Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001;91:572-579.
- Walker RB, Hong TC, Bachli EB. Life-threatening thrombocytopenia associated with acute Epstein-Barr virus infection in an older adult. *Ann Hematol* 2002;81:672-675.
- Guiller RH, Grose C. Epstein-Barr virus: the hematologic and oncologic consequences of virus-host interaction. *Crit Rev Oncol Hematol* 1989;9:149-195.
- Aslam M, Anderson JL, Guuglietti D, Cardwell D. CMV-induced neonatal thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007;24:429-434.
- Nathan DG, Oski FA. Hematological manifestations of systemic diseases infections. *Hematology of infancy and childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009;1696-1705.
- Mustafa MM, McClain KL. Diverse hematologic effects of parvovirus B19 infection. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:809-821.
- Volberding PA, Baker KR, Levine AM. Human immunodeficiency virus hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;1:294-313.
- Duru F, Fisgin T. Hematological aspects of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Turk J Hematol* 2009;26:161-166.
- Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:137-154.
- Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131.
- Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49:633-639.
- Potter MN, Foot AB, Oakhill A. Influenza A and the virus associated haemophagocytic syndrome: cluster of three cases in children with acute leukaemia. *J Clin Pathol* 1991;44:297-299.
- Watanabe T, Okazaki E, Shibuya H. Influenza A virus-associated encephalopathy with haemophagocytic syndrome. *Eur J Pediatr* 2003;162:799-800.
- Williams JM. 2009 update in prevention, evaluation, and outpatient treatment of influenza. *Curr Med Res Opin* 2009;25:817-828.
- Cheng VC, To KK, Tse H, Hung IF, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned? *Clin Microbiol Rev* 2012;25:223-263.

27. To KF, Chan PK, Chan KF. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001;63:242-246.
28. Kereveur A, McIlroy D, Samri A, Oksenhendler E, et al. Up-regulation of adhesion and MHC molecules on splenic monocyte/macrophages in adult haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1999;104:871-877.
29. Hsieh SM, Chang SC. Insufficient perforin expression in CD8 β T cells in response to hemagglutinin from avian influenza (H5N1) virus. *J Immunol* 2006;176:4530-4533.
30. Watanabe M, Shibuya A, Okuno J, Maeda T, et al. Hepatitis A virus infection associated with hemophagocytic syndrome: report of two cases. *Intern Med* 2002;41:1188-1192.
31. Dellinger RP. Inflammation and coagulation: implications for the septic patient. *Clin Infect Dis* 2003;36:1259-1265.



Evaluación tromboelastográfica de la coagulación durante maniobras de reanimación cardiopulmonar

RESUMEN

El síndrome posparo cardíaco es una entidad en aumento debido a la efectividad de las maniobras de reanimación cardiopulmonar instauradas por la Asociación Americana del Corazón. A la par del incremento en la supervivencia de los pacientes que sufren paro cardíaco, se ha documentado una serie de cambios en la coagulación que requieren monitoreo dinámico. Se comunica el caso de una paciente de 71 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, que sufrió paro cardiorrespiratorio. Se iniciaron maniobras de reanimación con base en los algoritmos recomendados por la Asociación Americana del Corazón con lo que se obtuvo retorno a la circulación espontánea. Durante las maniobras de reanimación se realizó la evaluación tromboelastográfica de la coagulación, en la que se observó un patrón de estado hiperfibrinolítico. En la fase posparo cardíaco los hallazgos demostraron un estado protrombótico. El equilibrio grave de la coagulación que va de un estado hiperfibrinolítico durante el paro y las maniobras de reanimación a un estado protrombótico durante la fase posparo es por lo que recomendamos el seguimiento y evaluación de la coagulación mediante tromboelastografía con el objetivo de guiar la mejor conducta terapéutica en relación con la anticoagulación, tromboprofilaxis y, en casos especiales, tratamiento fibrinolítico.

Palabras clave: evaluación tromboelastográfica, coagulación, maniobras de reanimación cardiopulmonar, paro cardíaco.

Raúl Carrillo-Esper^{1,3}
Manuel Alejandro Díaz-Carrillo^{2,3}
Ángel Augusto Pérez-Calatayud^{2,3}
Adriana Denise Zepeda-Mendoza^{2,3}

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

² Residente de Medicina Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

³ Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

Thromboelastographic assessment of coagulation during cardiopulmonary resuscitation maneuvers

ABSTRACT

The effectiveness in cardiopulmonary resuscitation as proposed by the American Heart Association (AHA) Guidelines has increased the survival rate in patients with cardiac arrest, besides there is a rise in the presence of post-resuscitation disease with hematologic dysfunction requiring a dynamic monitoring. We report the case of a 71-year-old female patient with diabetes and systemic arterial hypertension with cardiac arrest. We initiated maneuvers recommended in the algorithms of de AHA and we obtained return to spontaneous circulation. During cardiopulmonary resuscitation maneuvers we obtained a thromboelastography curve which showed a hyperfibrinolytic pattern. In the initial phase of the postcardiac arrest syndrome we obtained again a thromboelastography

Recibido: 22 de enero 2014

Aceptado: 13 de junio 2014

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

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Díaz-Carrillo MA, Pérez-Calatayud AA, Zepeda-Mendoza AD. Evaluación tromboelastográfica de la coagulación durante maniobras de reanimación cardiopulmonar. Med Int Méx 2014;30:727-733.

curve, which presented a prothrombotic state. The severe coagulopathy that presents in postcardiac arrest syndrome, from a hyperfibrinolytic to a prothrombotic state, is the reason why we recommend the follow up and evaluation of coagulation using a thromboelastograph analyzer, which will help to have a better understanding of the therapeutic conduct in relation of thromboprophylaxis, anticoagulation and in special cases fibrinolytic therapy.

Key words: thromboelastographic evaluation, coagulation, cardiopulmonary resuscitation maneuvers, cardiac arrest.

ANTECEDENTES

Las maniobras de reanimación han sido efectivas debido a que mediante protocolos sistematizados se obtiene retorno a la circulación espontánea.¹⁻³ Sin embargo, a pesar de los avances en las maniobras de reanimación, se han acentuado las complicaciones asociadas con el síndrome posparo cardíaco, entre las que destacan las sugeridas por Neumar,⁴ como lesión cerebral, disfunción miocárdica, respuesta de isquemia y reperfusión de manera sistémica aunada a disfunción en la coagulación.⁴

Existe poca información relacionada con las alteraciones de la coagulación durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar. Se ha documentado que en el estado posparo el enfermo tiende a padecer un estado protrombótico, que favorece la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis en la circulación arterial o en la microcirculación. Por este motivo evaluamos la coagulación durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar a las que se les dio seguimiento en el estado posparo mediante pruebas de tromboelastografía.

El objetivo de este trabajo es describir las alteraciones de la coagulación durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar

y en el estado posparo con base en la tromboelastografía.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 71 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, que tuvo paro cardiorrespiratorio. Se iniciaron maniobras de reanimación con base en los algoritmos recomendados por la Asociación Americana del Corazón, con lo que se obtuvo retorno a la circulación espontánea. Durante las maniobras de reanimación se realizó la evaluación tromboelastográfica de la coagulación, en la que se observó R de 3.3 minutos, K 2.1 minutos, ángulo de 65.8, amplitud máxima de 55.7, G 12.1K, lo que correspondió a un estado hiperfibrinolítico (Figura 1). En la fase posparo cardíaco se practicó una nueva tromboelastografía en la que se observó R de 3.7 minutos, K de 1.1 minutos, ángulo de 76, amplitud máxima 70.8, G 12.1K, que correspondió a un estado protrombótico (Figura 2).

DISCUSIÓN

La disfunción de la coagulación es una complicación frecuente en los pacientes críticamente enfermos. La evaluación de la coagulación puede hacerse mediante diversos estudios, como las

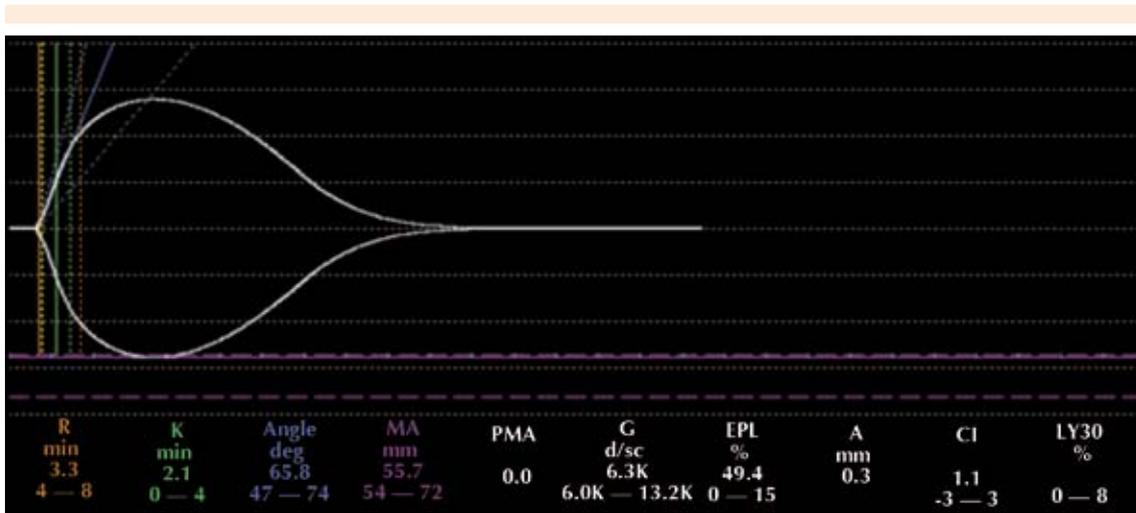


Figura 1. Curva de tromboelastografía que muestra la forma característica de hiperfibrinólisis secundaria.

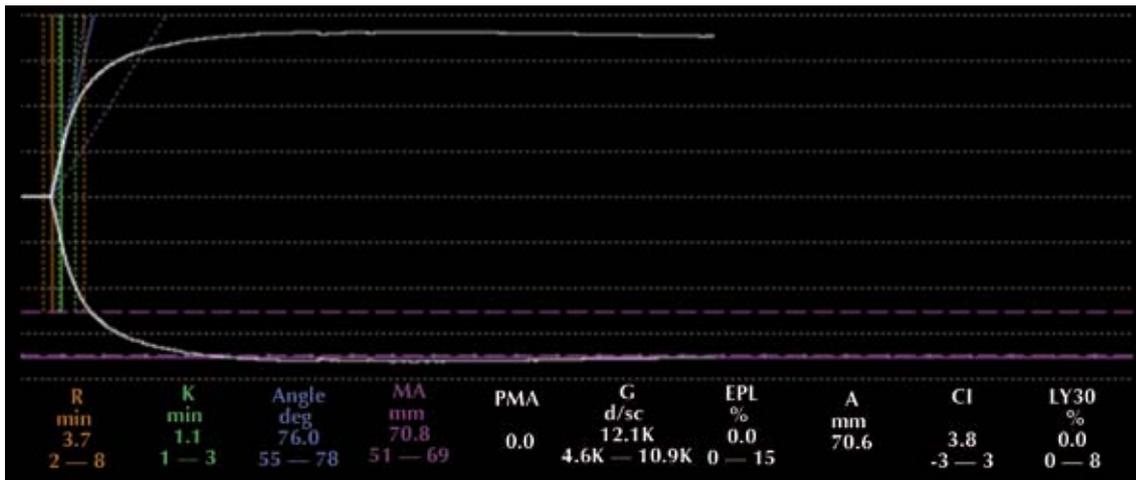


Figura 2. Curva de tromboelastografía que muestra la evolución a un estado de hipercoagulabilidad con amplitud máxima aumentada sin fibrinólisis.

pruebas globales de la coagulación que tienen como limitante no obtener parámetros dinámicos de la función de la coagulación, motivo por el que recientemente se resaltó la importancia de la tromboelastografía.⁵

La tromboelastografía es la herramienta que permite medir las propiedades viscoelásticas de la

sangre de una manera dinámica y global. Hartert la desarrolló en Alemania en 1948; sin embargo, durante muchos años permaneció como una herramienta poco utilizada y, durante el decenio de 1980, Kang y colaboradores retomaron la evaluación tromboelastográfica en el monitoreo de la coagulación durante trasplante hepático y la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.^{5,6}

Las fases de la curva tromboelastográfica son (Figura 3):

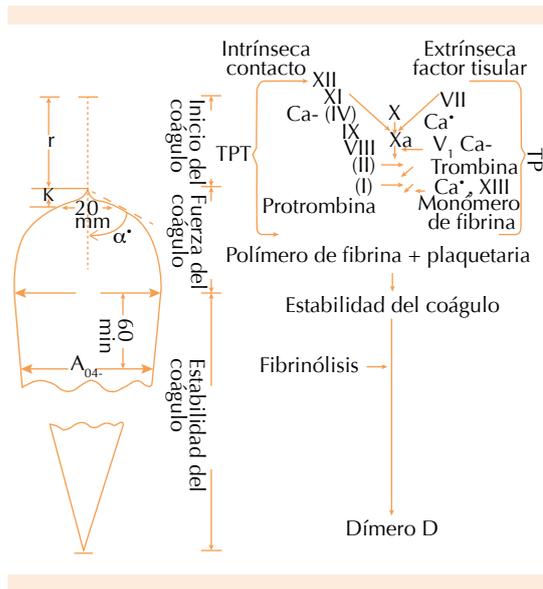


Figura 3. Relación de la cascada de coagulación con la curva de tromboelastografía.

1. R: tiempo de reacción (minutos). Corresponde al intervalo entre el inicio de la coagulación hasta que la curva de tromboelastografía tiene una amplitud de 2 mm. Representa la velocidad de la generación de tromboplastina y refleja la función del sistema intrínseco, especialmente la actividad de los factores XII, XI y VIII. Se prolonga por deficiencias de factores de coagulación y por consumo de anticoagulantes (warfarina, heparinas). Su acortamiento indica hipercoagulabilidad de cualquier origen. Su valor normal es de 4-8 minutos.^{5,6}

2. R + K: tiempo de coagulación (minutos). Es el intervalo entre el inicio de la coagulación hasta que la amplitud de la curva es de 20 mm. Mide la velocidad de formación de un coágulo con cierta solidez. Refleja la función del sistema intrínseco, las plaquetas y el fibrinógeno. En esta fase se alcanza el mayor aumento en la función plaquetaria y en la actividad de fibrinógeno, y se

prolonga en caso de deficiencia de factores de coagulación o por consumo de antiagregantes plaquetarios. Se acorta cuando existe incremento en la función plaquetaria. Su duración es de 1 a 4 minutos.^{5,6}

3. Ángulo alfa. Es el ángulo formado por el brazo de R y la pendiente de K; es la velocidad de formación de un coágulo sólido. Indica la calidad del fibrinógeno y de las plaquetas; aumenta cuando existe hiperagregabilidad plaquetaria e hiperfibrinogenemia y se reduce en casos de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Su valor normal es de 47 a 74 grados.^{5,6}

4. MA: amplitud máxima (mm). Es la amplitud más grande que tiene el coágulo y es una función de elasticidad del coágulo. Aumenta cuando mejora la calidad de las plaquetas, del fibrinógeno y del factor XIII. Evalúa la máxima medida del trombo y depende fundamentalmente de la interacción de la fibrina con las plaquetas; su valor normal es de 55 a 73 mm.^{5,6}

5. A60: es la amplitud a los 60 minutos de la amplitud máxima.^{5,6}

6. ILC: índice de lisis del coágulo (%). A60/MA. Es una medida en porcentaje que indica la proporción del coágulo que ha tenido fibrinólisis en un tiempo determinado, en este caso 30 minutos. Su valor normal es de 0 a 8% y, cuando se encuentran valores por encima de 8%, deben sospecharse estados de hiperfibrinólisis primaria y secundaria.^{5,6}

7. G: parte de la máxima amplitud producto de la siguiente fórmula: $5,000 \text{ ma}/10 - \text{ma}$, indica la firmeza del coágulo, su valor se expresa en números absolutos y es muy sensible a cambios de máxima amplitud.^{5,6}

8. IC: índice de coagulación. Es un valor en números que pueden ser negativos y positivos. Su



intervalo va de -3 a +3; valores menores indican hipocoagulabilidad y los mayores, hipercoagulabilidad.^{5,6}

9. F: lisis del coágulo (minutos). Mide el intervalo desde la amplitud máxima hasta una amplitud 0 en la curva y representa la actividad fibrinolítica.^{5,6}

Durante la fase de paro cardiaco, maniobras de reanimación y estado posparo el paciente sufre una grave disfunción endotelial, misma que necesariamente lo lleva a la disfunción en la coagulación que va de un estado hiperfibrinolítico a un estado protrombótico, características observadas en el caso comunicado.

La activación endotelial y leucocitaria inducida por el paro cardiaco es un paso en el proceso de lesión endotelial y daño multiorgánico, a esto se le atribuye la oclusión trombótica de la microvasculatura con activación concomitante de la coagulación y disfunción de la fibrinólisis. Estos cambios llevan a padecer coagulación intravascular diseminada,⁷ que se distingue por la activación de la coagulación por el factor tisular y el deficiente control de la coagulación por las vías de anticoagulación y atenuación de la fibrinólisis por el activador del inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI1), que lleva a la formación de fibrina intravascular y, por último, a la oclusión de los capilares seguida de la disminución en el aporte y consumo de oxígeno que puede llevar a insuficiencia multiorgánica.⁸

La activación de la coagulación posterior al paro cardiaco se distingue por no tener un equilibrio adecuado de la activación de la fibrinólisis endógena. El desequilibrio entre la coagulación y la inhibición de la fibrinólisis conlleva un estado protrombótico inducido por fibrina y tiene como efecto trombosis microvascular con disminución en el aporte de oxígeno a las células y los tejidos y al estado de no reflujo, que se manifiesta

de manera muy similar a las alteraciones de la coagulación descritas durante la sepsis y la insuficiencia orgánica múltiple.^{7,8} Por estos motivos, aunado a la frecuencia de infarto de miocardio y embolia pulmonar como causa de paro cardiaco, se han efectuado estudios que valoran la trombólisis durante las maniobras de reanimación, como el desarrollado en modelos animales por Fischer,⁹ en el que encontró disminución del fenómeno de no reflujo.

La evaluación tromboelastográfica en estos pacientes es fundamental debido a que permite conocer la evolución de este estado hiperfibrinolítico a un estado protrombótico, lo que indicará el momento adecuado para iniciar maniobras terapéuticas; en caso de que el estado hiperfibrinolítico continúe aún después del paro, se recomienda la administración de antifibrinolíticos y maniobras encaminadas a optimizar la coagulación de acuerdo con la disfunción que manifieste o, en su defecto, en caso de estar en estado protrombótico persistente, se recomienda el inicio de medidas tromboprolifáticas.¹⁰

Al tomar en cuenta el intenso estado protrombótico en el estado posparo cardiaco que acentúa la disfunción microcirculatoria y las insuficiencias orgánicas, diversos autores han propuesto la administración de trombolíticos, heparina, o ambos, en esta condición. Los estudios en los que se basa esta propuesta se muestran en el Cuadro 1.

CONCLUSIÓN

El estado posparo cardiaco se distingue por el desequilibrio grave de la coagulación que va de un estado hiperfibrinolítico durante el paro y las maniobras de coagulación a un estado protrombótico durante la fase posparo; por este motivo recomendamos el seguimiento y evaluación de la coagulación mediante tromboelastografía, con el objetivo de guiar la mejor conducta

Cuadro 1. Propuesta de administración de trombolíticos, heparina, o ambos, en pacientes con síndrome posparo cardiaco

Referencia	Tipo de estudio	Enfermedad de base	Número de pacientes	Agente trombolítico	Hemorragia relacionada con reanimación cardiopulmonar	Número de supervivientes
Köhle ¹¹	Prospectivo	Tromboembolia pulmonar	20	Estreptoquinasa	-	11
Scholz ¹²	Retrospectivo	Tromboembolia pulmonar	9	Estreptoquinasa, urocinasa, activador tisular de plasminógeno recombinante (Alteplase)	Hemorragia pectoral-esternal, laceración hepática	5
Gramann ¹³	Prospectivo	Infarto agudo de miocardio	28	Estreptoquinasa, N activador tisular de plasminógeno recombinante (Alteplase)	Hemorragia pericárdica y esternal (4)	3
Scholz ¹⁴	Retrospectivo	Infarto agudo de miocardio	6	Estreptoquinasa, urocinasa, activador tisular de plasminógeno recombinante (Alteplase)	-	3
Kürkciyan ¹⁵	Retrospectivo	Tromboembolia pulmonar	21	Activador tisular de plasminógeno recombinante (Alteplase)	Dos roturas hepáticas	2
Kleiner ¹⁶	Prospectivo	No reportada	30	Tecneteplase	-	2
Fatovich ¹⁷	Controlado con placebo, con distribución al azar	No reportada	19	Tecneteplase	-	1
Total			133		9 (6.7%)	27 (20.3%)

terapéutica en relación con la anticoagulación, tromboprolifaxis y, en casos especiales, tratamiento fibrinolítico.

REFERENCIAS

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.
2. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999;341:871-878.
3. McEvoy MD, Field LC, Moore HE, Smalley JC, et al. The effect of adherence to ACLS protocols on survival of event

in the setting of in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:82-87.

4. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, Inter-American Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008;118:2452-2483.



5. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27:81-90.
6. Jackson GN, Ashpole KJ, Yentis SM. The TEG vs the ROTEM thromboelastography/thromboelastometry systems. *Anaesthesia* 2009;64:212-215.
7. Böttiger BW, Martin E. Thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation and the role of coagulation activation after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:176-183.
8. Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2010;38:35-42.
9. Fischer M, Hossmann KA. No-reflow after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 1995;21:132-141.
10. Böttiger BW, Krumnikl JJ, Gass P, Schmitz B, et al. The cerebral 'no-reflow' phenomenon after cardiac arrest in rats--influence of low-flow reperfusion. *Resuscitation* 1997;34:79-87.
11. Köhle W, Pindur G, Stauch M, Rasche H. Hochdosierte Streptokinasetherapie bei fulminanter Lungenarterienembolie. *Anaesthesist* 1982;33:469.
12. Scholz KH, Hilmer T, Schuster S, Wojcik J, et al. Thrombolysis in resuscitated patients with pulmonary embolism. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:930-935.
13. Gramann J, Lange-Braun P, Bodemann T, Hochrein H. Deir Einsatz von Thrombolytika in der Reanimation als Ultima ratio zur Überwindung des Herztodes. *Intensivund Notfallbehandlung* 1991;16:134-137.
14. Scholz KH, Tebbe U, Herrmann C, Wojcik J, et al. Frequency of complications of cardiopulmonary resuscitation after thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:724-728.
15. Kürkcıyan I, Meron G, Sterz F, Janata K, et al. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med* 2000;160:1529-1535.
16. Kleiner DM, Ferguson KL, King K, Bozeman WP. Empiric Tecteplase use in cardiac arrest refractory to standard advanced cardiac life support interventions. *Circulation* 2003;108:318-319.
17. Fatovich DM, Dobb GJ, Clugston RA. A pilot randomised trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA trial). *Resuscitation* 2004;61:309-313.



Valor de la resonancia magnética y del protocolo de cuerpo completo en mieloma múltiple

RESUMEN

En pacientes con enfermedades malignas, la metástasis define las opciones terapéuticas y el pronóstico. Distintos estudios han demostrado que las imágenes de resonancia magnética combinan alta resolución espacial y excelente contraste de tejidos blandos, lo que le confiere la mejor detección y caracterización de lesiones parenquimatosas y óseas. El papel de las imágenes en el abordaje de pacientes con mieloma múltiple consiste en estudios que permitan reconocer los efectos de las células de mieloma en el esqueleto. Para fines de estadiaje, con el protocolo de cuerpo completo (*body mets*), se han utilizado diferentes protocolos, entre los que destacan las secuencias inversión recuperación, técnicas eco-planares y eco gradiente potenciada en T1 posterior a la administración de medio de contraste. La visión directa de la médula ósea permite valorar la extensión de la enfermedad y los efectos del tratamiento. La enfermedad de la médula ósea en pacientes con mieloma múltiple se identifica por resonancia magnética como imágenes de disminución de la señal grasa en secuencias potenciadas en T1. Las secuencias de STIR y potenciadas en T2 son las más sensibles para ver esos cambios. En pacientes con mieloma múltiple el protocolo de cuerpo completo demostró más lesiones óseas en comparación con la tomografía, particularmente en regiones no osteolíticas y, además, delimitó claramente los tumores extramedulares de partes blandas.

Palabras clave: resonancia magnética de cuerpo completo, mieloma múltiple, fracturas vertebrales.

Value of the magnetic resonance and the full body protocol in multiple myeloma

ABSTRACT

In patients with malignant disease, treatment options and prognosis depend significantly on the presence of metastases. Studies have shown that MRI combines high spatial resolution and excellent soft tissue contrast, which gives better detection and characterization of parenchymal lesions and at bone tissue. The role of images in the approach of patients with multiple myeloma consists of recognizing the effects of myeloma cells in the skeleton. For staging, under the protocol of full body (Body Mets), different protocols have been used, among which highlight: inversion recovery sequences, eco-planar gradient, and T1 after administration of contrast agent. The direct visualization of the bone marrow allows evaluating the extension of a disease and the ef-

Luis Diego Campos-Hernández¹
Roger Carillo-Mezo²
René Bourlon-Cuellar³
Diego Sarré-Álvarez⁴
Julián Sánchez-Cortázar⁵
María de Guadalupe Gómez-Pérez⁶
Omar Francisco Coronel-Ayala⁷
Christianne Bourlon de Los Ríos⁸

¹ Médico residente de posgrado de resonancia magnética en sistema músculo-esquelético.

² Médico neurorradiólogo adscrito a Resonancia Magnética.

³ Médico adscrito, especialista en Medicina Interna.

⁴ Médico residente de Medicina Interna.

⁵ Profesor adscrito al curso de alta especialidad en Medicina, Resonancia Magnética.

⁶ Médico radiólogo. Director médico de Resonancia Magnética. Profesor titular de los cursos de alta especialidad en Resonancia Magnética en sistema músculo-esquelético y de cuerpo completo. Hospital Ángeles del Pedregal.

⁷ Médico internista y hematólogo, Instituto Nacional de Cancerología.

⁸ Médico internista y residente de segundo año de Hematología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

Recibido: 5 de marzo 2014

Aceptado: 12 de junio 2014

Correspondencia: Dr. René Bourlon Cuéllar

Departamento de Medicina Interna

Hospital Ángeles del Pedregal

Camino a Santa Teresa 1055-476

10700 México, DF

rene6@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Campos-Hernández LD, Carillo-Mezo R, Bourlon-Cuellar R, Sarré-Álvarez D y col. Valor de la resonancia magnética y del protocolo de cuerpo completo en mieloma múltiple. Med Int Méx 2014;30:745-754.

fects of therapy. Disease of the bone marrow in the presence of multiple myeloma is identified as magnetic resonance images of decreasing fat signal in the T1 sequences. STIR and T2 sequences are the most sensitive to see these changes. In patients with multiple myeloma protocol Body Mets visualizes more bone lesions compared with CT, particularly in non-osteolytic regions and also clearly demarcated extramedullary soft tissue tumors.

Key words: body mets, multiple myeloma, vertebral fractures.

ANTECEDENTES

En pacientes con enfermedades malignas las opciones terapéuticas y su pronóstico dependen de manera importante de la existencia de metástasis. El estadiaje clínico puede tener un alto costo (tiempo-monetario) y conlleva frecuentemente la realización de varios procedimientos diagnósticos que incluyen: radiología convencional, ultrasonografía, medicina nuclear y tomografía con emisión de positrones. Distintos estudios han demostrado que las imágenes de resonancia magnética combinan alta resolución espacial y excelente contraste de tejidos blandos, lo que le confiere la mejor detección y caracterización de lesiones parenquimatosas y óseas.¹

El papel de las imágenes en el abordaje de pacientes con mieloma múltiple consiste en estudios que permitan reconocer los efectos de las células de mieloma en el esqueleto. La resonancia magnética permite la visión directa del tumor en la médula ósea.² La radiología convencional continúa como el método primario de diagnóstico para detectar la destrucción ósea en mieloma múltiple; sin embargo, debe existir una destrucción ósea de aproximadamente 50% para que tenga representación radiológica.² La tomografía es sensible para detectar lesiones destructivas de tipo lítico, que asocian masas

de tejidos blandos, osteopenia difusa, fracturas y rara vez, osteosclerosis.

Las lesiones en los cuerpos vertebrales son difíciles de diferenciar de enfermedad metastásica difusa una vez tomados los pedículos vertebrales y de las fracturas ocasionadas por insuficiencia. Cerca de 90% de las fracturas por compresión por mieloma múltiple ocurre entre la novena vértebra torácica y la cuarta lumbar.³

La resonancia magnética tiene sensibilidad, especificidad y certeza para determinar la existencia de fracturas por compresión secundarias a enfermedad metastásica de 100, 93 y 95%, respectivamente. Hallazgos sugerentes de fracturas-compresión por metástasis del borde posterior convexo, masa epidural o paraespinal e intensidad anormal de señal en el pedículo o en elementos posteriores.⁴

Para fines de estadiaje, bajo el protocolo de cuerpo completo (*body mets*), se han utilizado diferentes protocolos, entre los que resaltan las secuencias inversión recuperación, técnicas eco-planares y eco gradiente potenciada en T1 posterior a la administración de medio de contraste.¹

Antes, el abordaje por imágenes para el estudio de pacientes con mieloma múltiple incluía la

serie ósea metastásica, tomografía computada y estudios de medicina nuclear. En tiempos recientes, la resonancia magnética de la médula ósea ha permitido el análisis directo del tumor. La visión directa de la médula ósea permite valorar la extensión de la enfermedad y los efectos del tratamiento.² La enfermedad de la médula ósea en pacientes con mieloma múltiple se identifica por resonancia magnética como imágenes de disminución de la señal grasa en secuencias potenciadas en T1. Las secuencias de STIR y potenciadas en T2 son las más sensibles para ver esos cambios. Los protocolos de resonancia magnética descritos en la bibliografía varían desde T1, T2 y STIR sin contraste hasta secuencias potenciadas en T1 con supresión grasa y con gadolinio (Figuras 1 y 2).

La utilidad de la resonancia magnética se ha comparado con la de la serie ósea metastásica y de la tomografía computada por emisión de positrones tras la aplicación de FDG. Aunque la serie ósea metastásica aún es el método recomendado para el diagnóstico inicial, la resonancia magnética tiene mayor sensibilidad y se recomienda en pacientes con plasmocitoma o gammapatía monoclonal que tengan un estudio de serie ósea metastásica normal o con menos de cinco lesiones líticas.⁵ El protocolo de escaneo de cuerpo completo, en el que se incluye el esqueleto apendicular proximal, tiene mayor sensibilidad y especificidad que la serie ósea metastásica. En dos estudios en los que se compararon las secuencias T1 y STIR con la tomografía multicorte y por emisión de positrones se encontró más evidencia a favor del protocolo de cuerpo completo. En ambos estudios, la resonancia magnética tuvo mayor sensibilidad para la detección de mieloma múltiple.⁵

Varios estudios han demostrado que la resonancia magnética, por su resolución espacial y excelente contraste para tejidos blandos, es superior a otras modalidades para caracterizar



Figura 1. Reconstrucción panorámica del protocolo de cuerpo completo en secuencia STIR. Valoración del esqueleto axial y apendicular.

lesiones parenquimatosas y óseas. Debido a que las células de la médula ósea son el asiento inicial de la enfermedad metastásica, la resonancia magnética puede detectar lesiones en un estadio temprano, incluso antes de poder detectar lesiones con el gammagrama óseo, que por largo

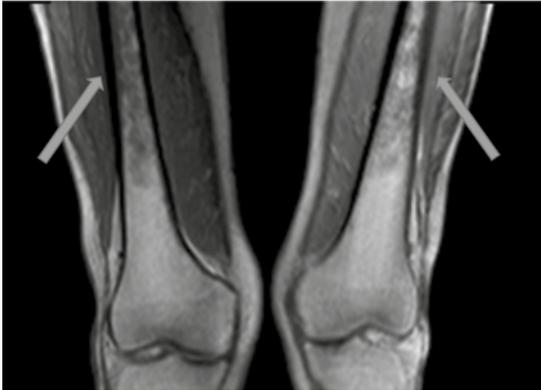


Figura 2. Cortes coronales en secuencia T1 con áreas hipointensas en ambas diáfisis femorales por infiltración de la médula ósea por mieloma múltiple.

tiempo ha sido el patrón de referencia para la detección de metástasis óseas.⁶

La radiología convencional mantiene su utilidad a pesar de sus limitaciones, porque en 30 a 70% de los casos no permite detectar anomalías focales y los cambios de osteoporosis difusa no son posibles de diferenciar de otras causas. En la práctica, la serie ósea metastásica tiene baja sensibilidad, especialmente para estructuras como las costillas, la escápula y el esternón.⁷

El protocolo de cuerpo completo se realiza con movimientos continuos de la mesa de exploración. El movimiento se consideraba uno de los mayores obstáculos para realizar ese protocolo; por tanto, mediante un estudio prospectivo para evaluar el protocolo a utilizar, se realizaron secuencias de cuerpo completo en T2 simple y T1 contrastado durante el estudio en tiempo real con movimiento continuo de la mesa de exploración.¹ En un estudio piloto se obtuvieron imágenes en T1 y T2 con supresión grasa (STIR) en 10 pacientes y en el resto del estudio se realizó con secuencia de spin eco (SE); debido a que son más rápidas (4 *versus* 8 minutos en

STIR), mostraron menos artefactos y tuvo mejor relación espacial, todo esto con sensibilidad comparable, pero con mejor especificidad que la secuencia STIR.⁷

El mieloma múltiple representa 1% de todos los tumores malignos y entre 10 y 15% de las enfermedades hematológicas, es poco frecuente antes de la quinta década de la vida. El protocolo de cuerpo completo se utiliza no sólo para pacientes hematooncológicos, sino como estudio pivote en el abordaje de paciente con mieloma múltiple porque permite demostrar cambios de intensidad de señal focales o difusos, homogéneos y heterogéneos “sal y pimienta”, con alta sensibilidad y especificidad.⁸

La médula ósea normal varía de señal según la cantidad de médula grasa y roja. La médula grasa es isointensa al tejido subcutáneo, mientras que la roja es isointensa o mínimamente más brillante que el músculo.⁹

La secuencia STIR es sensible para detectar anomalías de los tejidos blandos y óseos debido a su añadida densidad de protones, así como al contraste en T1 y T2 con la inherente supresión grasa. La mayor parte de los tejidos del organismo son ricos en protones y tiene tiempos de relajación largos en las secuencias T1 y T2, lo que les confiere alta intensidad de señal en las imágenes STIR spin eco.⁹

En pacientes con mieloma múltiple el protocolo de cuerpo completo demostró más lesiones óseas en comparación con la tomografía, particularmente en regiones no osteolíticas y delimitó claramente a los tumores extramedulares de partes blandas. En un estudio practicado por Schlemmer y colaboradores se logró demostrar daño de la médula ósea en los cuerpos vertebrales, el hueso iliaco, el húmero y la tibia por medio de resonancia magnética, que ninguna otra técnica radiológica pudo demostrar.¹⁰



Las mayores desventajas del protocolo Body Mets en el pasado fueron el largo tiempo de examen causado por la reposición constante del paciente. Además, era difícil integrar las diferentes regiones anatómicas en una sola evaluación, debido a los cambios de antenas, secuencias, aplicación de medio de contraste, entre otros. Las recientes mejorías en el *hardware* y *software*, como el desarrollo de secuencias más rápidas, han minimizado continuamente estas limitaciones.¹¹⁻¹³

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 68 años de edad, agricultor, con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica secundaria a tabaquismo. Inició su padecimiento seis semanas previas a su ingreso con dolor dorso-lumbar de inicio súbito, intensidad 9/10, incapacitante para ponerse de pie y deambular después de realizar un viaje prolongado. La tomografía axial computada de columna torácica reportó colapso parcial de los cuerpos vertebrales de la región torácica D5 y D6 y pérdida de volumen de D10 y D12 por lo que recibió tratamiento sintomático; 48 horas previas a su ingreso a nuestro hospital se agregó fiebre de 39°C asociada con tos productiva en accesos. Los estudios de laboratorio reportaron lo siguiente: anemia NN (Hb 10.7 g/dL, Ht 29.5%, VGM 96.7 fl, HCM 32.9 pg), leucocitosis ($22.0 \times 10^3/\text{mL}$, neutrófilos 61%, linfocitos 17%), VSG 14. El frotis de sangre periférica evidenció Rouleaux ++, lesión renal aguda (Cr 2.1 mg/dL, BUN 31 mg/dL). Proteínas séricas: hipoalbuminemia-hiperglobulinemia (11.8 g/dL total, globulinas 9.7 g/dL) y radiografía de tórax con infiltrado basal derecho. Ingresó con los diagnósticos de síndrome febril, por neumonía adquirida en la comunidad y sospecha de gammapatía monoclonal. Su estudio se complementó con: Beta 2 microglobulina (7.011 mcg/L), electroforesis de proteínas con pico monoclonal de 34.7% y 2.43 g/dL, inmunofijación en orina con patrón

monoclonal kappa, inmunofijación en suero con patrón monoclonal IgG-kappa y biopsia de médula ósea que evidenció médula ósea moderadamente hiper celular, con incremento notable de células plasmáticas distribuidas en patrón intersticial y nodular, que correspondía a 70% de la celularidad total, con restricción de cadenas ligeras kappa monoclonal (mieloma de células plasmáticas), con expresión focal de CD20 y morfología madura de aspecto linfocitoide con expresión parcial de CD20. La serie metastásica reportó lesiones líticas en el cráneo y los huesos largos. La resonancia magnética evidenció colapso parcial de D5, D6, D10, D11 y D12, con menor afectación de L1 a L4, además de cambios artrósicos facetarios generalizados en la región dorsal y lumbar (Figuras 3 y 4). Se comparó la serie metastásica vs la resonancia magnética y en esta última se observó un franco infiltrado de la médula ósea y lesiones líticas francas en los fémures que no se consideraron en la serie metastásica (Figura 5). Con base en todo lo anterior se concluyó el diagnóstico de mieloma múltiple y se inició tratamiento con lenalidomida, dexametasona y antitrombóticos, con lo que se obtuvo una respuesta clínica a la mejoría y estabilización de la enfermedad con el tratamiento a tres y seis meses.

Además de la resonancia magnética se decidió realizar desde un inicio la secuencia de resonancia magnética de cuerpo completo, que reportó incremento en la intensidad de señal en los cuerpos vertebrales de la región dorsolumbar y colapso vertebral de T5 a T12 y de L1 a L5, de mayor importancia de T10 a T12, además de incremento difuso en la señal en la secuencia de STIR en el tercio proximal de las diáfisis humerales y femorales e imágenes nodulares hiperintensas en occipital.

Durante su evolución a seis meses realizamos resonancia magnética de cuerpo completo que demostró la mejoría en los cambios de señal

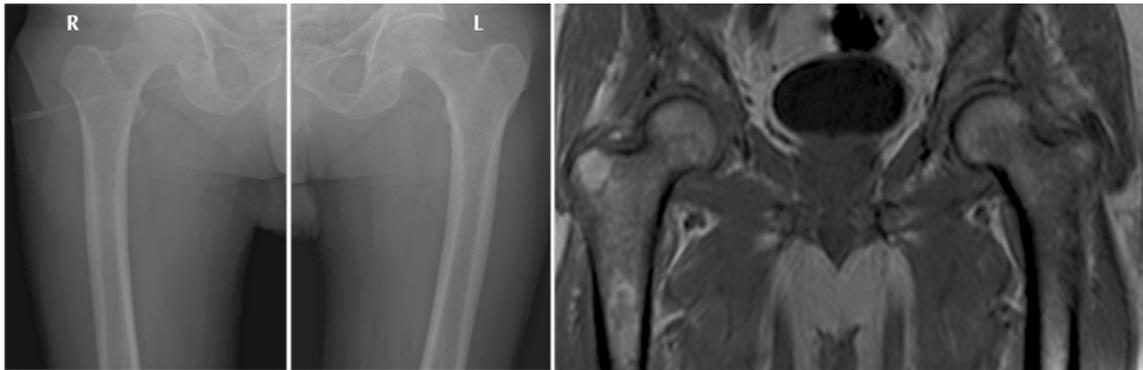


Figura 3. Valor de la imagen de resonancia magnética *versus* la radiología convencional (serie ósea metastásica). En las imágenes de resonancia magnética se evidencia la infiltración de la médula ósea, mientras que la serie ósea metastásica en los fémures se consideró sin alteraciones.

en los huesos largos, pero no en las lesiones vertebrales, donde se apreció incremento en el colapso vertebral de D5 a D12 y menor de L1 a L5, con franca mejoría en la infiltración ósea (Figuras 6 y 7).

DISCUSIÓN

Es importante insistir en que no todos los casos cumplen los criterios “clásicos” enumerados anteriormente, porque los cambios de edema se manifiestan como hipointensidad de señal en la secuencia de T1 e hiperintensidad en T2 y con saturación grasa, mismos que se pueden observar en procesos benignos y malignos, y el parámetro que nos permite diferenciar en algunos casos es el realce heterogéneo y la existencia de lesiones hipointensas en T1 e hipertensas en T2 asociadas, que representan procesos infiltrativos. El realce con el medio de contraste *per se* no es un criterio totalmente certero, porque las fracturas en estadio agudo tienen esta condición. El conocimiento de la historia clínica en el contexto de una neoplasia primaria conocida y en el de posibles enfermedades hematológicas es de

gran importancia, porque aunque existen estos patrones de comportamiento radiológico, no siempre se cumplen y, en este caso, debemos valernos de la correlación clínica.

La resonancia magnética en este campo es un método diagnóstico que permite la valoración adecuada de la médula ósea, al poder apreciar cambios incipientes y lesiones pequeñas vertebrales en comparación con la radiología convencional y la gammagrafía; la primera, por ejemplo, demuestra las lesiones hasta estadios avanzados de enfermedad, con gran destrucción ósea y cuando no existen muchas posibilidades terapéuticas para ofrecer al paciente. La gammagrafía es un método muy sensible para detectar enfermedad ósea, pero poco específica, por lo que el protocolo de cuerpo completo se ha posicionado como una herramienta muy útil que, además, no expone al paciente a las radiaciones ionizantes. Otros hallazgos, como la invasión tumoral a tejidos adyacentes para y prevertebrales, se manifiestan también en lesiones tumorales primarias y secundarias, pero de mayor evolución, mismas

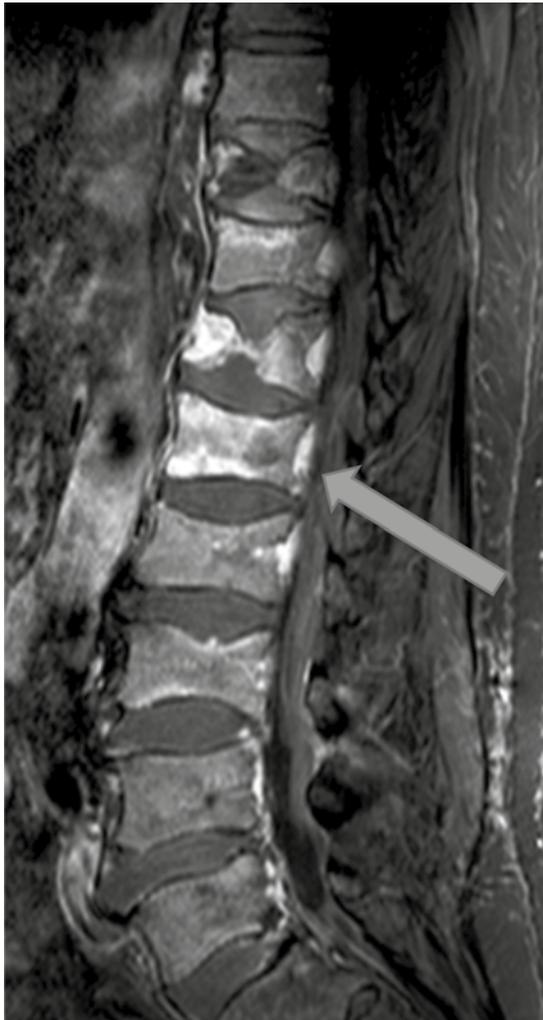


Figura 4. Fracturas por compresión en los cuerpos vertebrales D10 y D12 (flecha), sin daño del conducto raquídeo ni del disco intervertebral.

que no ocurrieron en este caso y que, por tanto, no pudieron utilizarse como un criterio diferenciador.

El protocolo de cuerpo completo es de gran utilidad para definir la extensión tumoral en pacientes hematooncológicos, debido a que representa un escaneo de cuerpo completo que

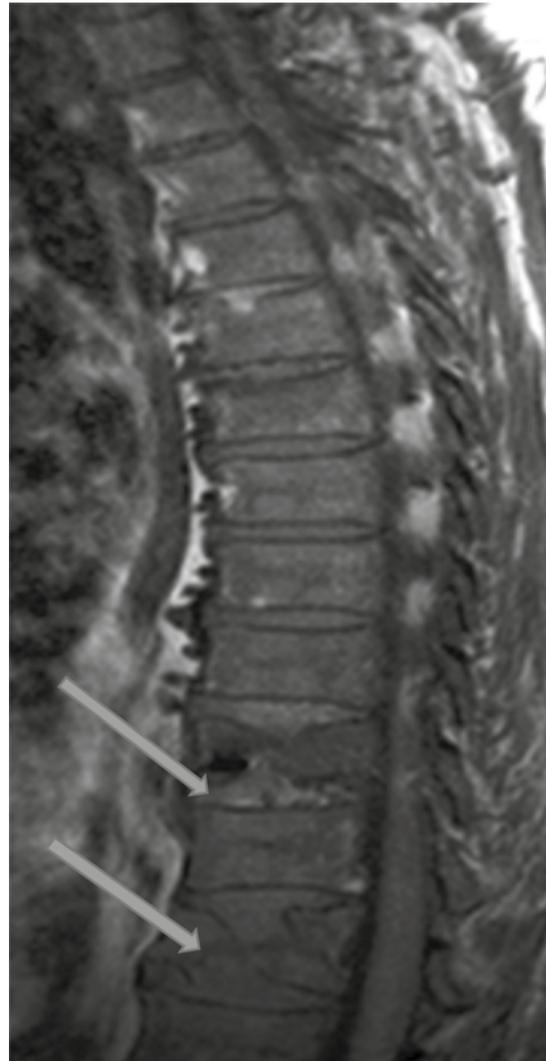


Figura 5. Proyección sagital en T1 con supresión grasa y tras la aplicación de medio de contraste (gadolinio). Se observa aumento de realce heterogéneo en los cuerpos vertebrales D10, D12 y L1 con lesión expansiva en la columna posterior de L1 (flechas), en el contexto de fracturas por compresión.

permite definir lesiones en los huesos planos, largos, el esqueleto axial y apendicular y que demuestra rápidamente la existencia o no de lesiones líticas, blásticas o ambas, como en



Figura 6. Fracturas vertebrales dorsolumbares (D10, D12, L1 y L4) en terreno patológico, con patrón heterogéneo vertebral sugerente de proceso maligno (mieloma múltiple), con afectación de apófisis espinosa y sin infiltración del cono medular ni el saco tecal. Existe disminución de la captación del medio de contraste en los elementos posteriores vertebrales, en relación con mejoría en la evolución. Compárese el estudio inicial diagnóstico: **A vs D.**

pacientes con tumores primarios conocidos (de mama, próstata, riñón, melanoma) o enfermedades linfó y mieloproliferativas, como el linfoma, el plasmocitoma (conocido también como mieloma solitario) y el mieloma múltiple.

La realización de este estudio comprende las secuencias de T1 y STIR, con las que podemos determinar si existe reemplazo de la médula ósea grasa normal, que es hiperintensa en T1 y es suprimida en las secuencias pesadas como el STIR. En el caso que nos compete no fue posible ver lesiones en la médula ósea de huesos largos por medio del estudio de serie ósea metastásica, por lo que la resonancia magnética prevaleció como el estudio más sensible para determinar esa situación.

Las radiografías de columna lumbar permitieron el diagnóstico de fracturas vertebrales; sin

embargo, no lograron determinar el tiempo de evolución, tampoco la caracterización de la médula ósea, que fue evidente en el cuerpo vertebral de L1 por medio de la resonancia magnética.

Se realizó la serie ósea metastásica en busca de lesiones líticas, destructivas, que no fueron demostradas por este método de imagen.

Debido a la sensibilidad de la resonancia magnética, mediante el protocolo de cuerpo completo se demostró la imagen nodular hiperintensa en la secuencia STIR en el hueso occipital derecho, además de afectación de la médula ósea en el tercio proximal de las diáfisis humeral y femoral, donde hubo incremento en la intensidad de señal en las secuencia STIR y tras la aplicación de gadolinio en T1; misma situación ocurrió en los cuerpos vertebrales y en las costillas.



Figura 7. Proyecciones coronales del protocolo de cuerpo completo en el fémur con infiltración de la médula ósea ponderada en T1. Estudio inicial (A) y de control a los tres y seis meses (B y C). Nótese la leve mejoría en los cambios de señal del estudio diagnóstico (A), con los estudios de control (B y C).

De manera objetiva, podemos concluir que el escaneo de cuerpo completo en el caso comunicado fue primordial para realizar el diagnóstico oportuno y determinar la extensión

de la enfermedad, lo que permitió el inicio del tratamiento de primera línea con talidomida y ácido zolendrónico, así como el tratamiento antiinflamatorio y analgésico. El diagnóstico en estadio temprano mejora la evolución y supervivencia de los pacientes.

CONCLUSIÓN

La serie metastásica seguirá siendo el patrón de referencia en relación con el mieloma múltiple y las enfermedades hematológicas que se distinguen por afectación del esqueleto axial y apendicular.

La resonancia magnética es en este momento un estudio de imagen muy sensible y específico para el diagnóstico temprano de enfermedad localizada ósea y de médula ósea. La resonancia magnética permite llegar al diagnóstico de manera más temprana por su alta sensibilidad y cuantificar de manera más fidedigna la extensión de la enfermedad ósea (proceso lítico) y documentar la invasión a la médula ósea. El escaneo de cuerpo completo incrementa aún más la sensibilidad y especificidad de estas lesiones óseas y, sobre todo, en la médula ósea, proporcionando directamente la evaluación certera de la mala o buena evolución de los pacientes con la correlación de los estudios de laboratorio y patología, lo que justifica su solicitud.

REFERENCIAS

1. Brauck K, Zenge O, Vogt F, Quick H, et al. Feasibility of whole body MR with T2- and T1-weighted real-time steady-state free precession sequences during continuous table movement to depict metastases. *Radiology* 2008;246.
2. Angtuaco E, Fassas A, Walker R, Sethi R, Barlogie B. Multiple myeloma: Review and diagnostic imaging. *Radiology* 2004;231:11-23.
3. Meyer C, Vagal A, Seaman D. Put your back into it: Pathologic conditions of the spine at chest CT. *Radiographics* 2011;31:1425-1441.
4. Jung H, Lee WH, Mc Cauley T, Ha KY, et al. Discrimination of metastatic from acute osteoporotic compression spinal fractures with MR imaging. *Radiographics* 2003;23:179-187.

5. Hanrahan CJ, Christensen C, Crim J. Currents concepts in the evaluation of multiple myeloma with MR imaging and FDG PET/CT. *Radiographics* 2010;30:127-142.
6. Katsuyuki N, Kobayashi M, Takahashi S, Nakata S, et al. Whole body MRI for detecting metastatic bone tumors: Comparison with the bone scintigraphy and FDG PET. *AJR* 2001;177:229-236.
7. Cascini G, Falcone C, Console D, Restuccia A, et al. Whole-body MRI and TC/PET in multiple myeloma patients during staging and after treatment: personal experience in a longitudinal study. *Radiol Med* 2013;118:930-948.
8. Daldrup-Link H, Franzlus C, Link T, Laukamp D, et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults, comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR* 2001;177:229-236.
9. Kellenberger C, Epelman M, Miller S, Babyn P. Fast STIR whole-body MR imaging in children. *Radiographics* 2004;24:1317-1330.
10. Schaemmer HP, Schafer J, Pfannenber C, Radny P, et al. Fast whole-assessment of metastatic disease using a novel magnetic imaging system, initial experiences. *Invest Radiol* 2005;40:64-71.
11. Schmidt G, Baur-Melnyk A, Herzog P, Schmid R, et al. High-resolution whole-body magnetic resonance image tumor staging with the use of parallel imaging versus dual-modality positron emission tomography-computed tomography. Experience on a 32-channel system. *Investigative Radiology* 2005;40:743-753.
12. Barreras M. Clasificación de fracturas toracolumbares. *Ortho-tips* 2010;6:114-121.
13. Vahlensieck M, Reiser M. Tumores óseos y de partes blandas. En: Vahlensieck, Reiser, editores. 3ª ed. *Resonancia magnética músculo-esquelética*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2003;514-516.



Rupus

RESUMEN

La coexistencia de dos o más enfermedades del tejido conectivo en un paciente es poco frecuente, particularmente de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, enfermedad denominada rupus. Es una entidad muy poco frecuente, existen menos de 150 casos publicados en la bibliografía, con prevalencia de alrededor de 0.09%. Se comunica el caso de una paciente de 67 años de edad con manifestaciones de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

Palabras clave: rupus, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide.

Al David Vázquez-Flores¹
José Vázquez-Flores²
Ana Karina Zaldivar-Clavellina³
Diana Karen Cortés-Contreras⁴
Karen Pamela Lule-Alatorre⁵
Andrés Domínguez-Borgua⁶
Alfredo Valenzuela-Plata⁷
Juan Manuel Arellano-Estrada⁸
Adán Reyes-Ávila⁹

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Residente de tercer año de Radiología e Imagenología.

³ Residente de primer año de Medicina Interna.

⁴ Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia.

⁵ Residente de segundo año de Medicina Interna.

⁶ Jefe del Servicio de Medicina Interna y profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna.

⁷ Médico internista adscrito al servicio de Medicina Interna.

⁸ Médico internista e intensivista adscrito al servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM.

⁹ Médico internista adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Morelia Dr. Miguel Silva.

Rhupus

ABSTRACT

The coexistence of two or more connective tissue diseases in a patient is little frequent, particularly the coexistence of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, disease nominated rhupus. This is a little frequent entity, there are less than 150 cases reported in literature, with prevalence of 0.09%. This paper reports the case of a 67-year-old female patient with manifestations of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

Key words: rhupus, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis.

Recibido: 23 de julio 2014

Aceptado: 25 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. Al David Vázquez Flores
Hospital Regional Tlalnepantla
Av. Paseo de Ferrocarril esquina con Indeco
54090 Tlalnepantla de Baz, Estado de México,
México
al_david@24hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Vázquez-Flores AD, Vázquez-Flores J, Zaldivar-Clavellina AK, Cortés-Contreras DK y col. Rupus. Med Int Méx 2014;30:734-737.



CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 67 años de edad, que fue hospitalizada seis meses antes por un padecimiento que inició siete días previos a su internamiento, con fiebre no cuantificada, escalofrío, sin predominio de horario, palpitations, agitación, náusea, evacuaciones líquidas sin moco ni sangre; irritabilidad, alucinaciones y desorientación; al interrogatorio intencionado su hija refirió que la paciente tenía disuria. A la exploración física se observaron las extremidades superiores íntegras con sinovitis en los carpos y poliartritis inflamatoria en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales; las extremidades inferiores tenían flogosis en las rodillas, con dermatosis y lesiones maculares, eritematosas en la región malar, que no afectaban el surco nasogeniano y dermatosis en la frente. La paciente padecía alucinaciones visuales y auditivas que variaban a lo largo del día, así como inversión del ciclo sueño-vigilia. Entre los datos paraclínicos destacó: leucopenia, anemia normocítica normocrómica, hipocalcemia, hipoalbuminemia, hipocomplementemia C4 de 12 mg/dL, hipergammaglobulinemia (IgA e IgG), PCR positiva de 145 mg/dL, anti ADN doble cadena positivo (9.6), anticuerpo ANA positivo 1: 5120, anticoagulante lúpico positivo (7.2), factor reumatoide fuertemente positivo (88 UI), anticuerpos antipeptidos citrulinados positivos 120 UI/mL, anticuerpos SSA (anti-Ro) positivos 1:360. La telerradiografía de tórax evidenció los ángulos costofrénico y costodiafragmático con discreto derrame pleural. La resonancia magnética de cráneo no mostró alteraciones. La tomografía computada de tórax mostró discretos derrames pleurales bilaterales, por lo que se inició protocolo de estudio en el que se encontró que la paciente, además de tener el antecedente de hipertensión arterial sistémica, dos años antes le diagnosticaron artritis reumatoide, con base en serología y en datos clínicos, por lo que ante los resultados de exploración física, de laboratorio y de imagen, se inició protocolo

de estudio por alta sospecha de enfermedad del tejido conectivo, las más probables eran artritis reumatoide y lupus generalizado, combinación conocida como rupus.

DISCUSIÓN

La coexistencia de dos o más enfermedades del tejido conectivo en un paciente es poco frecuente, particularmente la coexistencia de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, enfermedad denominada rupus,¹ descrita por primera vez en 1969 por Kantor, aunque el término de rupus lo acuñó Schur en 1971. Es una entidad muy poco frecuente, existen menos de 150 casos publicados en la bibliografía, con prevalencia de alrededor de 0.09%. Afecta principalmente a mujeres.² Desde el punto de vista serológico, los pacientes tienen anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y factor reumatoide en títulos altos.³

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de estos pacientes difieren de las observadas en el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide por separado. Por lo general, son enfermos más jóvenes que los pacientes con artritis reumatoide. En el cuadro clínico se observa poliartritis simétrica erosiva y nódulos reumatoides en 40% de los pacientes.⁴ Las características de lupus eritematoso sistémico en rupus pueden ser cutáneas (exantema malar, fotosensibilidad y alopecia), hematológicas (leucopenia, trombocitopenia) y serositis (derrame pleural y pericárdico). Con menor frecuencia ocurren manifestaciones graves, como glomerulonefritis o daño neurológico.¹ Simon y su grupo refieren que los títulos altos de factor reumatoide encontrados en la población mexicana podrían funcionar como elemento protector contra el daño a los órganos, lo que explica la baja prevalencia de daño renal observada en su estudio.⁵ Esto podría deberse al bloqueo en el depósito de complejos como consecuencia de

la fijación del factor reumatoide al complejo antígeno-anticuerpo. La artropatía suele ser la manifestación predominante en estos pacientes, con datos clínicos de inflamación, deformidades y erosiones características de artritis reumatoide;⁶ sin embargo, Abrego y colaboradores sugieren fuertemente que la ausencia de anticuerpos anti CCP se asocia con la aparición de artropatía deformante y erosiva.⁷ Asimismo, Mediawake reportó que los títulos altos de factor reumatoide se relacionan con artropatía erosiva.⁸

Fisiopatología

Se ha descrito una estrecha asociación entre el riesgo de artritis reumatoide y diferentes moléculas que comparten la misma secuencia de aminoácidos arginina-alanina-alanina en las posiciones 72 a 74 de la cadena beta. Estos alelos, colectivamente denominados epítipo compartido (SE por sus siglas en inglés), se unen preferentemente a péptidos que contienen el aminoácido de citrulina no estándar.⁹ Se ha informado el efecto del epítipo compartido en la producción de anticuerpos anti-CCP en la artritis reumatoide y, además, se cree que la asociación del epítipo compartido y la enfermedad erosiva es un efecto indirecto mediado por anticuerpos contra diferentes proteínas citrulinadas.⁵ Como se observa en la artritis reumatoide, 67% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico con importantes erosiones tienen alelos del epítipo compartido, en contraste con sólo 22% de los pacientes con artritis no erosiva.⁵ Asimismo, la existencia de dos copias de epítipo compartido aumenta el riesgo de artritis erosiva en lupus eritematoso sistémico. La evidencia reciente apoya la hipótesis de que la respuesta de anticuerpos anti-CCP y, probablemente, todo el metabolismo anormal, juegan un papel patogénico directo en la aparición de un fenotipo grave y la artritis erosiva, independientemente de la enfermedad subyacente.¹⁰ Además, la proteína C reactiva (PCR) es una pentraxina críticamente involucra-

da en la eliminación de los detritos necróticos y de las partículas apoptóticas. Mientras que las concentraciones de PCR se correlacionan directamente con la actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide, en el lupus eritematoso sistémico se ha encontrado un fallo en su producción, a pesar de la inflamación evidente del tejido. Esta poca potencia resulta por la falta de respuesta en la fase aguda y la disminución de aclaramiento de las células que mueren. Sin embargo, se ha encontrado que los pacientes con lupus muestran respuesta PCR adecuada, con concentraciones séricas significativamente más altas que las encontradas en pacientes con lupus eritematoso sistémico con artritis no erosiva (14.5 vs 0.8 mg/L, respectivamente), lo que sugiere que la PCR puede ser un agente patógeno activo, además de su utilidad conocida como marcador serológico de un patrón de artritis erosiva entre pacientes con lupus eritematoso sistémico.¹¹

Diagnóstico

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, los criterios diagnósticos aún no están claramente establecidos, dejando a muchos pacientes subdiagnosticados; sin embargo, de acuerdo con los últimos estudios, el diagnóstico se realiza con base en las características clínicas de artritis reumatoide y de lupus eritematoso sistémico, en la mayoría de los casos aparecen primero las manifestaciones de artritis reumatoide e incluso siete años después las de lupus eritematoso sistémico. Los avances en los métodos diagnósticos han permitido la observación de moléculas que se consideran marcadores específicos de artritis reumatoide y de lupus eritematoso sistémico; son de interés los anticuerpos ADN de doble cadena que se observan incluso en 94% y anti-CCP positivo que se encuentran elevados en 96 a 98% de los pacientes con artritis reumatoide. Abrego y su grupo refieren que la asociación de características clínicas de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide en pacientes sin



artropatía erosiva, con elevación de anti-CCP es altamente sensible para el diagnóstico de la enfermedad.¹²

Tratamiento

Panush y colaboradores¹³ trataron a la mayoría de sus pacientes con rupus, con curso leve de la enfermedad, con antiinflamatorios no esteroides, corticoesteroides y medicamentos antipalúdicos y sólo uno de ellos recibió medicamentos inmunosupresores. La condición de la mayoría de los pacientes con rupus se estabilizó o mejoró con esos tratamientos. Soforo y su grupo¹⁴ sugieren el factor de necrosis tumoral porque, como citocina proinflamatoria elevada en determinados trastornos inmunológicos, sugieren que el bloqueo de la misma es terapéuticamente útil. Se conocen tratamientos anti-factor de necrosis tumoral para inducir autoanticuerpos, anticuerpos antinucleares (ANA particular); por tanto, es importante comprobar los ANA antes de iniciar el tratamiento anti-TNF.¹⁵ Jacob y su grupo¹⁶ han avanzado el debate al mencionar la influencia del genotipo HLA de clase II en la capacidad de inducción del factor de necrosis tumoral.¹⁷

La administración de micofenolato ha surgido como un régimen alternativo, sobre todo para los pacientes con lupus eritematoso sistémico con manifestaciones resistentes a otros tratamientos. Benavente y Paira refieren que el micofenolato es muy eficaz y bien tolerado en general; sin embargo, se necesitan más estudios para determinar su verdadero lugar en el tratamiento del rupus. Los mecanismos por los que el micofenolato podría contribuir a la mejoría, además de su efecto inmunosupresor, son sobre la proliferación de los linfocitos T y B, lo que podría estar relacionado con el beneficio potencial sobre la vasculatura causada por la disminución de la síntesis de endotelina 1 epitelial y renal y por la regulación de la expresión renal del factor de crecimiento transformante β .¹⁷

REFERENCIAS

1. Amezcua-Gerra LM. Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: is it real or just an illusion? *J Rheumatol* 2009;36:4-6.
2. Simon JA, Alcocer-Varela J. ¿Cuál es la definición de rupus? *Rev Mex Reum* 2001;16:111-119.
3. Banwari S. Rupus: Report of 3 cases. *J Indian Rheumatol Assoc* 2003;11:51-54.
4. Alarcón-Segovia D, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Iglesias A, et al. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15:65-69.
5. Simon JA, Granados J, Cabiedes J, Ruiz Morales J, Alcocer-Varela J. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'Rupus'. *Lupus* 2002;11:287-292.
6. Toone E, Irby R, Pierce EL. The cell LE in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci* 1960;240:599-608.
7. Amezcua-Gerra LM, Springal R, Marquez-Velazco R, Gómez-García L, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rupus': a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R144.
8. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002;46:906-912.
9. Chan M, Owen P, Dunphy J, Cox B, et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:77-83.
10. Hoffman IE, et al. Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:330-332.
11. Amezcua-Gerra L, Marquez-Velazco R, Bojalil R. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus is associated with high serum C-reactive protein and anticyclic citrullinated peptide antibodies. *Inflamm Res* 2008;57:555-557.
12. Benavente I, Paira S. Rupus: Report of 4 cases. *Reumatol Clin* 2011;7:333-335.
13. Panush R, Edwards NL, Longley S, Webster E. 'Rupus' syndrome. *Arch Intern Med* 1988;148:1633-1636.
14. Soforo E, Baumgartner M, Francis L, Allam F, et al. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2010;37:204-205.
15. Chogle AR, Shah CV, Murthy AK. Role of anti-tumor necrosis factor- α blockers in inducing lupus erythematosus tumidus in "rupus syndrome". *J Rheumatol* 2011;38:1218-1219.
16. Jacob N, Jacob CO. Genetics of rheumatoid arthritis: an impressionist perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:243-257.
17. Benavente E, Paira S. Micofenolato mofetil en el tratamiento del rupus. *Rev Arg Reumatol* 2012;23:52-58.



Manuel Ramiro H

Linda Dabbah, Alberto Lifshitz

Narrativa médica en los 150 años de la Academia Nacional de Medicina de México

CONACYT. Academia Nacional de Medicina.
Palabras y Plumas Editores
México 2014

Varias cosas destacan en este libro, primero la gran capacidad de convocatoria de la Academia y de Linda Dabbah, conseguir que tantos autores participen en un libro de narrativa Médica es un esfuerzo notable y un éxito quizá mayor. Participan en el libro muchos autores, algunos además de médicos escritores profesionales algunos consagrados, pero también muchos que a pesar de haber realizado muchos escritos técnicos tanto en revistas como en libros no han incursionado en este particular tipo de literatura. Seguramente la narrativa médica ha existido siempre, los médicos están acostumbrados a escribir ya sea de manera cuidadosa y escrupulosa para publicar sus investigaciones o experiencias y más comúnmente en el expediente clínico, sin embargo, no es tan común que lo haga para expresar el particular tipo de vivencias que se puede expresar en la narrativa médica.

Este género tiene en México una larga expresión, aunque no difundida acertadamente. Linda Dabbah y Alberto Lifshitz han hecho en los últimos años un esfuerzo para su generación y difusión, cuya más reciente expresión está contenida en este libro.

La narrativa médica, como muchas expresiones humanas, tiene admiradores y detractores, en algunas escuelas y facultades de medicina, algunas con gran prestigio, se ha estado fomentando entre profesores y alumnos y forma incluso parte

de los currícula. Entre los detractores hay algunos prestigiosos filósofos de la ciencia quienes piensan que se trata de una actividad poco o nada científica. En indudable que en disciplina humanística como la Medicina la generación de este tipo de literatura permite al médico conocer e interesarse mejor en su paciente y por tanto servirlo mejor.

Comentar las obras incluidas en estos dos volúmenes sería muy difícil, contiene más de 100 escritos, de muy diversa índole. Sin embargo, vale la pena comentar algunos, tomados al azar, para mostrar el alto interés de su contenido. En un trabajo contenido en la sección de Anécdotas, José Halabe narra con muy buenas maneras literarias su relación con un paciente y la evolución de su padecimiento, mostrando como puede y quizá deba interesarse por el enfermo un médico. En la sección de Ensayos hay varias contribuciones espléndidas en una de ellas el Dr. Guillermo Fajardo describe el aparente conflicto entre las revistas periódicas publicadas en papel y las que aparecen por vía electrónica; después de un análisis nos dice que el impacto y la utilidad de las publicadas digitalmente son irreversibles; aunque también comenta que probablemente las impresas no desaparecerán.

El Dr. Jinich con una escritura hábil, ligera pero perfeccionista, nos relata varias de sus experiencias médicas que además de mostrar su gran interés por el paciente de manera absolutamente integral son o pueden ser textos para la enseñanza y el aprendizaje de la medicina clínica.

Muy interesante es el escrito de César Gutiérrez Samperio, que puede ser catalogado como clásico

co de la Medicina Narrativa, en él nos describe como los padecimientos siempre complejos, cuando suceden en los médicos adquieren quizá una mayor complejidad, nos relata con elegancia los casos de familiares, pacientes y el suyo propio para destacar esta particular dificultad.

En *El fin del mundo ya pasó*, de Bruno Estañol, encontramos un cuento al estilo que se ha ido haciendo típico del autor, que además de brillante médico es un escritor reconocido, lleno de fantasías y metáforas, trata una historia compleja de múltiples facetas, quizá con más de un final, pero como Bruno es médico en su cuento

hay pacientes, enfermedades e incluso dudas diagnósticas, etiológicas y causales.

A veces sólo acompañar de María del Carmen Lara M, y Mario Alberto González P, se describe de una manera muy clara una de las acciones del médico, que casi siempre resulta fundamental, la de acompañar al paciente permitiendo que él tome las decisiones.

Y así hasta más de 100 obras, que seguramente enriquecen no sólo el género de la narrativa médica, sino además la medicina propiamente dicha y probablemente a la literatura.