

# Medicina Interna

## de México



# 5

Volumen 19  
septiembre-octubre, 2003

El dentista rural (1654) por Jan Victors,  
Rijksmuseum, Amsterdam

#### AMIM

Consejo Directivo 2002-2003

#### Presidenta

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

#### Vicepresidente

Dr. Antonio González Chávez

#### Secretario General

Dr. Joaquín Zúñiga Madrazo

#### Prosecretario

Dr. José Manuel San Román Buenfil

#### Secretario de Actividades Científicas

Dr. Luis Felipe Flores-Suárez

#### Prosecretario de Actividades Científicas

Dr. Javier Guillermo Domínguez Herrera

#### Tesorera

Dra. Rosa María Cortés González

#### Protesorera

Dra. Araceli Arrijoja Guerrero

#### Cordinador de Filiales Estatales

Dr. Martín Alberto Herrera Cornejo

#### Secretaria de Prensa y Difusión

Dr. Víctor Hugo Córdova Pluma

#### Secretario de Admisión

Dr. Jesús Ruiz Macossay

#### Secretaria de Actividades Socioculturales

Dra. Velia Martínez Hernández

#### Comité de Educación Médica

Dr. Julián Espinosa Rey

#### Comité de Investigación

Dr. Haiko Nellen Hummel

#### Comité de Ética Médica y Bioética

Dr. Bernardo Tanur Tatz

#### Editores

Manuel Ramiro H.

Asisclo de Jesús Villagómez

#### Coeditores

José Halabe Cherem

Ricardo Juárez Ocaña

#### Consejo Editorial

Elvira G. Alexanderson Rosas,

C. Raúl Ariza Andraca, Miguel A. Arreola

Pereyra, Octavio Curiel Hernández,

Alberto Frati Munari, Dionicio A. Galarza

Delgado, Antonio González Chávez,

Norma Juárez Díaz González, David

Kersenobich, Alberto Lifshitz, Joaquín

López Bárcena, Francisco Moreno, José

Sifuentes Osornio, Jesús Zacarías Villarreal

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial de la Asociación de Medicina Interna de México. Revista bimestral, septiembre-octubre, 2003. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2001-112110545900-102. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro número PP09-0884. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>) y en EBSCO.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **NIETO EDITORES, SA de CV**. Domicilio de la publicación: Av. Las Tzinnias 10, Col. Jardines de Coyoacán, 04890, México, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5679-6591. E-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Marketing y Publicidad de México. Manuel Sotero Prieto núm. 13, Circuito Científicos, Ciudad Satélite, Naucalpan, Estado de México, CP 53100.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que la Asociación de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.



---

**ÍNDICE**

- ARTÍCULOS ORIGINALES**
- 269 **Carcinoma de laringe: experiencia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE**  
*Héctor Gurrola Machuca, Héctor Acosta Mondragón*
- 276 **Utilidad de la biopsia percutánea en pacientes asintomáticos, con alteraciones en las pruebas de función hepática, atendidos en un departamento de medicina interna**  
*José Carlos Rangel Portilla, José Luis García González*
- 280 **Intervención para mejorar el apego al tratamiento en pacientes con VIH**  
*Indiana Torres Escobar, Guillermo Ruiz Argüelles*
- 286 **Tamiz de glucosa en embarazadas. Comparación de la carga tradicional contra la dieta**  
*José Humberto Martínez Collado, Francisco J. Alvarado Gay, José Antonio Danel Beltrán, Epigmenio González Martínez*
- 289 **Estado posprandial y riesgo de enfermedad cardiovascular. Declaratoria de posición**  
*Grupo Mexicano de Consenso para el Estudio del Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina*

- ARTÍCULOS DE REVISIÓN**
- 301 **Factores de riesgo en diabetes mellitus tipo 2**  
*Norberto Carlos Chávez Tapia, Rafael Vidal Tamayo Ramírez, Javier Lizardi Cervera*
- 311 **Hepatitis C**  
*Miguel Alejandro Lara C, Federico Godínez Hernández, León Aillaud González, Gloria Mejía Alba*
- 319 **Síndrome de desgaste laboral en el médico**  
*Leticia Rodríguez Pimentel, Rodolfo Silva Romo, Luis Ruiz, Sergio Beltrán Parraga, Federico Solís, Amada Wilkins Gámiz, Teresa Than Gómez*

- ARTÍCULOS DE OPINIÓN**
- 326 **Observa, aprende y reflexiona**  
*Carlos Gerardo Esquivel Molina*
- 328 **Curriculum, cruce de prácticas diversas en la universidad mexicana**  
*Juana P. Arellano Mejía, Eugenio L. Flamand*
- 330 **El médico, el hombre y la muerte**  
*Javier Pérez Salazar*

---

**INDEX**

- ORIGINAL ARTICLES**
- 269 **Laryngeal carcinoma. Experience at the Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE**  
*Héctor Gurrola Machuca, Héctor Acosta Mondragón*
- 276 **The usefulness of percutaneous biopsy in asymptomatic patients with disorders in hepatic function tests attended to an internal medicine department**  
*José Carlos Rangel Portilla, José Luis García González*
- 280 **Intervention for improving compliance to treatment in HIV+ patients**  
*Indiana Torres Escobar, Guillermo Ruiz Argüelles*
- 286 **Glucose screening test in pregnant women. A comparison between the traditional glucose load and diet**  
*José Humberto Martínez Collado, Francisco J. Alvarado Gay, José Antonio Danel Beltrán, Epigmenio González Martínez*
- 289 **Postprandial status and cardiovascular disease risk. Statement of position**  
*Consensus Mexican Group for the Study of the Metabolic Syndrome and Insuline Resistance*

- REVIEW ARTICLES**
- 301 **Risk factors of type 2 diabetes mellitus**  
*Norberto Carlos Chávez Tapia, Rafael Vidal Tamayo Ramírez, Javier Lizardi Cervera*
- 311 **Hepatitis C**  
*Miguel Alejandro Lara C, Federico Godínez Hernández, León Aillaud González, Gloria Mejía Alba*
- 319 **Burnout in physicians**  
*Leticia Rodríguez Pimentel, Rodolfo Silva Romo, Luis Ruiz, Sergio Beltrán Parraga, Federico Solís, Amada Wilkins Gámiz, Teresa Than Gómez*

- OPINION ARTICLES**
- 326 **Observe, learn and reflect**  
*Carlos Gerardo Esquivel Molina*
- 328 **Curriculum, crossing of several practices at the Mexican university**  
*Juana P. Arellano Mejía, Eugenio L. Flamand*
- 330 **The physician, the man and the death**  
*Javier Pérez Salazar*

**CASOS CLÍNICOS**

- 333 **Cefalea incapacitante por hipotensión intracraneal, causada por pérdida espontánea de líquido cefalorraquídeo. Reporte de un caso y revisión de la literatura**  
*Luis Domínguez Gordillo, Gerardo Zambito Brondo, Carlo Medina Mora, Roque Ferreyro Irigoyen*
- 339 **Mioglobinuria. Reporte de un caso y revisión de la literatura**  
*Hugo Mendieta Zerón, Patricio Villalta Morales, María Edith Salgado Alday*
- 344 **Linfoma difuso de células grandes tipo B mediastinal. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**  
*Leticia Lira Rivera, Jorge Mendoza Balanzario, Inés López Islas, Nayeli Gabriela Jiménez Saab, Héctor Flores Vergara, Jorge Morales Fuentes, José Juan Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra*

**CLINICAL CASES**

- 333 **Incapacitating headache due to intracranial hypotension secondary to spontaneous cerebrospinal fluid leak. A report of a case and literature review**  
*Luis Domínguez Gordillo, Gerardo Zambito Brondo, Carlo Medina Mora, Roque Ferreyro Irigoyen*
- 339 **Mioglobinuria. A report of a case and literature review**  
*Hugo Mendieta Zerón, Patricio Villalta Morales, María Edith Salgado Alday*
- 344 **Mediastinal large cell-B diffuse lymphoma. A report of a case and literature review**  
*Leticia Lira Rivera, Jorge Mendoza Balanzario, Inés López Islas, Nayeli Gabriela Jiménez Saab, Héctor Flores Vergara, Jorge Morales Fuentes, José Juan Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra*

## Artículo original

# Carcinoma de laringe: experiencia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

Héctor Gurrola Machuca,\* Héctor Acosta Mondragón\*

### Resumen

**Antecedentes:** el carcinoma de laringe es la segunda neoplasia más común de la vía aerodigestiva superior.

**Objetivo:** mostrar la experiencia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el tratamiento del carcinoma de laringe.

**Material y métodos:** se revisaron 149 casos de pacientes con carcinoma epidermoide de laringe atendidos en el servicio de oncología del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. La media ponderada de seguimiento fue de 93 meses. Los casos se dividieron de acuerdo con la clasificación vigente de la AJCC.<sup>1</sup> Se valoró la distribución por edad y género. Se analizaron los resultados, las recurrencias y el manejo.

**Resultados:** los pacientes con carcinomas *in situ* se trataron de la siguiente manera: cuatro con radioterapia externa por ser multicéntricos y un caso con denudación cordal. Casi todos los pacientes en etapa temprana (I y II) se manejaron con radioterapia externa, excepto dos: uno con cordectomía y el otro con hemilaringectomía vertical más radioterapia. Los pacientes en etapa avanzada (III y IV) se trataron según el tamaño del tumor, sus condiciones generales y la aceptación del método de tratamiento. Su estado al final del estudio, con curva de supervivencia por etapa clínica, y en forma global, la supervivencia a cinco años fue de 60%.

**Conclusiones:** en este estudio la supervivencia por etapas fue semejante a lo reportado en la literatura. La supervivencia a 10 años en las etapas 0, I, II, III y IV fue de 100, 96, 90, 58 y 20%, respectivamente.

**Palabras clave:** carcinoma de laringe, tratamientos, resultados finales.

### Abstract

**Background:** Larynx carcinoma represents the second place in the neoplasms of the superior aerodigestive tract.

**Objective:** To show the experience at the Centro Medico Nacional 20 de Noviembre in the treatment of larynx carcinoma.

**Material and methods:** 149 cases were studied with larynx carcinoma in the Surgical Oncology Service at the CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Follow-up weighted mean was of 93 months. Patients were divided in five groups according to the TNM of the AJCC. Distribution by age and gender was evaluated. The results of treatment, the recurrences and their management were assessed.

**Results:** Patients with *in situ* carcinoma were treated as follows: four with external radiotherapy because of multicentric tumors and one case with vocal cord stripping. Almost all patients in early stage cancer (I and II) were managed with external radiotherapy, except two cases: one with cordectomy and the other with vertical hemilaryngectomy and radiotherapy. Patients in advanced stage cancer (III and IV) were treated according to the size of the tumor, general conditions of the patient (ECOG) and the acceptance of the treatment. Overall five-year survival was of 60%.

**Conclusions:** In this study, survival by stages agrees with data on literature. Ten-year survival for the stages 0, I, II, III and IV was of 100, 96, 90, 58 and 20%, respectively.

**Key words:** laryngeal squamous cell carcinoma, treatments, end results.

### Introducción

El carcinoma de laringe es la segunda neoplasia más común de la vía aerodigestiva superior. Representa 1.6% de todos los cánceres en nuestro país.<sup>2</sup> El tratamiento del cáncer de laringe ha avanzado de manera significativa junto con el desarrollo de los procedimientos de conservación de la laringe, el método de radioterapia y la introducción de la quimioterapia. El carcinoma epidermoide representa la histología más frecuente con 98.7%.<sup>3</sup>

\* Oncología quirúrgica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Héctor Gurrola M. Oncología quirúrgica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Coyoacán y Félix Cuevas, Col. Del Valle, CP 03229, México, DF.

Recibido: mayo, 2003. Aceptado: junio, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

## Material y métodos

Se revisaron 149 expedientes de pacientes con carcinoma epidermoide de laringe atendidos en la consulta externa del servicio de cirugía oncológica (sección de tumores de cabeza y cuello) del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, de enero de 1991 a diciembre del 2002. Se incluyeron: los pacientes que se trataron durante el lapso señalado y los pacientes manejados fuera del servicio antes y en el lapso señalado, que llegaron al servicio para recibir terapia coadyuvante. Se conservó la clasificación inicial del lugar en el que los pacientes fueron tratados inicialmente. También se incluyeron los enfermos en vigilancia en el periodo señalado.

Los pacientes se dividieron en etapas clínicas de acuerdo con la clasificación de la AJCC (1997), TNM (cuadro 1).<sup>1</sup>

Se analizó: sexo, edad, tratamiento aplicado según la etapa clínica, la frecuencia de las recurrencias y el tratamiento de rescate, el resultado de las diferentes modalidades de terapia de acuerdo con la etapa clínica y las curvas de supervivencia por etapa y global.

## Resultados

El promedio de edad fue de 65 años (25-94), 119 (79.8%) del sexo masculino y 30 años (20.2%) del femenino. La media ponderada del periodo de observación fue de 93 meses (2 meses a 19.9 años). La división por sexo y subsitio afectado se muestra en el cuadro 2. Se destaca que ninguno de los pacientes cursó con afección primaria de la subglotis.

**Cuadro 1a.** Tamaño (T)

	<i>Supraglotis</i>	<i>Glottis</i>	<i>Subglottis</i>
X	No se puede etapificar	No se puede etapificar	No se puede etapificar
0	Sin datos de tumor	Sin datos de tumor	Sin datos de tumor
IS	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>
1	Tumor limitado a un subsitio de la supraglotis con movilidad de la cuerda normal	Tumor limitado a una cuerda (a), o ambas cuerdas (b) con movilidad normal	Tumor limitado a la subglotis
2	Tumor que invade más de un sitio de la supreglotis o glottis, invasión mucosa de la base de la lengua, valleculea, pared medial del seno piriforme, sin fijación de la laringe	Tumor que se extiende a la supraglotis o subglottis con limitación de la movilidad de la cuerda vocal	Tumor que se extiende a la glottis con movilidad cordal normal o limitación de la movilidad de la cuerda vocal
3	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda, invasión del área poscricoidea o tejidos preepiglóticos	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal	Tumor limitado a la laringe con fijación de la cuerda vocal
4	Tumor que invade a través del cartílago tiroideo con extensión a otros tejidos a través de la laringe	Tumor que invade a través del cartílago tiroideo con extensión a otros tejidos a través de la laringe	Tumor que invade a través del cartílago tiroideo con extensión a otros tejidos a través de la laringe

**Cuadro 1b.** Ganglionar (N)

X	No puede valorarse
0	Sin pruebas de ganglios metastáticos
1	Metástasis en un ganglio = 3 cm
2A	Metástasis en un ganglio > 3 cm y = 6 cm
2B	Metástasis ganglionares múltiples ipsilaterales = 6 cm
2C	Metástasis ganglionares bilaterales o contralaterales = 6 cm
3	Metástasis ganglionares < 6 cm

**Cuadro 1c.** Metástasis (M)

X	No puede valorarse
0	Sin prueba de metástasis a distancia
1	Con metástasis a distancia

**Cuadro 1d.** AJCC

<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	<i>In situ</i>	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
	1-3	1	0
IV A	4	0-1	0
	Cualquiera	2	0
IV B	Cualquiera	3	0
IV C	Cualquiera	Cualquiera	1

Se inició la revisión de los tratamientos y resultados divididos por etapas clínicas.

**Cuadro 2.** Distribución por sexo y subsitio

Sitio	Hombres	Mujeres	Total
Supraglotis	21	9	30
Glottis	98	21	119
Total	119	30	149

**Etapa 0**

Con el tratamiento inicial ningún paciente tuvo persistencia de la enfermedad ni recurrencia (cuadro 3).

Desde la última consulta de seguimiento, cinco de los pacientes estaban vivos sin datos de enfermedad: tres pacientes vivos sin actividad tumoral y dos pacientes perdidos sin actividad tumoral.

**Etapa I**

Con el tratamiento inicial ningún paciente tuvo persistencia de la enfermedad relacionada con los manejos instituidos (cuadro 4).

Durante el seguimiento de los 26 pacientes, cuatro tuvieron recurrencia, se trataron con cirugía de rescate y se pudo controlar a tres (75%). En la última consulta 25 pacientes (96.2%) tenían datos de enfermedad: 24 pacientes vivos y un enfermo perdido sin actividad tumoral. Uno falleció por progresión de la enfermedad.

**Etapa II**

De los trece casos que se revisaron uno no aceptó el tratamiento. En un paciente, después del tratamiento inicial con hemilaringectomía vertical y radioterapia, la enfermedad persistió. Con la otra modalidad de tratamiento, basada en radioterapia, se controló la enfermedad en forma inicial (cuadro 5).

De los 11 casos tratados sólo con radioterapia, en cuatro hubo recurrencias y se controlaron con cirugía de rescate (laringectomía 100%), y uno de ellos tuvo una segunda recaída regional que se rescató con operación y disección radical del cuello. En once pacientes (91.6%) no había datos enfermedad: ocho vivos, dos perdidos y uno muerto sin actividad tumoral. El fallecido con actividad tumoral no se controló desde el manejo inicial.

**Cuadro 3.** Tratamiento en etapa 0 (5 de 5 casos)

Total	Subsitio	Tratamiento	Control	Estado actual	
4	Glottis	Radioterapia	4	3	VSAT
1	Glottis	Denudación cordal	1	2	PSAT

VSAT: vivos sin actividad tumoral; PSAT: perdidos sin actividad tumoral.

**Cuadro 4.** Tratamiento en etapa I (26 de 26 casos)

Total	Subsitio	Tratamiento	Control	Recaída	Control	Estado actual	
25	Glottis	Radioterapia	25	4	3	24	VSAT
1	Glottis	Cordectomía	1	0	0	1	MCAT
						1	PSAT

VSAT: vivos sin actividad tumoral; MSAT: muertos sin actividad tumoral; PSAT: perdidos sin actividad tumoral.

**Cuadro 5.** Tratamiento en etapa II (12 de 13 casos)

Total	Subsitio	Tratamiento	Control	Recaída	Control	2ª recaída	Control	Estado actual	
11	Glottis	Radioterapia	11	4	4	1	1	8	VSAT
1	Glottis	Hemilaringectomía y radioterapia	0	0	0	0	0	1	MSAT
								1	MCAT
								2	PSAT

VSAT: vivos sin actividad tumoral; MSAT: muertos sin actividad tumoral; MCAT: muertos con actividad tumoral; PSAT: perdidos sin actividad tumoral.

**Etapa III**

De los 40 casos que se revisaron, dos se excluyeron porque no aceptaron tratamiento alguno. Con el tratamiento inicial cinco pacientes no controlaron la enfermedad: tres con radioterapia únicamente, uno con quimioterapia de inducción seguida de radioterapia; y el último con intervención quirúrgica y radioterapia posoperatoria (cuadro 6).

De los 33 pacientes que se controlaron con el manejo inicial, siete tuvieron recurrencias, de las que sólo se controló uno (14.3%) con cirugía de rescate (laringectomía). En la última consulta 27 pacientes se encontraban sin enfermedad: 21 pacientes vivos en control, 2 muertos sin actividad y 4 perdidos sin actividad tumoral. De los pacientes que no se controlaron se encontraron: 2 vivos, 7 muertos y 2 perdidos con actividad tumoral.

**Etapa IV**

De los 65 casos sólo un paciente cursó con metástasis a distancia. Doce pacientes no aceptaron tratamiento alguno. Con el tratamiento inicial, que dependía del estado general del paciente y la aceptación del tratamiento, en 33 pacientes no hubo control de la enfermedad: 10 se trataron con radioterapia, 6 con quimioterapia de inducción y radioterapia, 5 con quimioterapia sola, 4 con operación y radioterapia; otros 3 con quimioterapia de inducción, intervención quirúrgica y radioterapia, así como 3 sólo con quimioterapia de inducción, 1 con sólo operación y el último con quimioterapia de inducción e intervención quirúrgica (cuadro 7).

De los 20 pacientes que se controlaron inicialmente hubieron 7 recurrencias: 5 locales y 2 regionales, se pudieron controlar 2 (28.6%). La recaída local tratada con laringec-

**Cuadro 6.** Tratamiento en etapa III (38 de 40 casos)

Total	Tratamiento	Subsitio	Casos	Control	Recaída	Control	Estado actual
17	Operación	Glottis	13	13	3	0	
		Supraglottis	4	4	1	0	21 VSAT
10	Operación + radioterapia	Glottis	9	9	1	0	2 VCAT
		Supraglottis	1	0	0	0	2 MSAT
1	Quimioterapia+ operación	Glottis	1	1	0	0	7 MCAT
4	Quimioterapia+ radioterapia	Glottis	4	3	1	1	4 PSAT
5	Radioterapia	Glottis	4	2	1	0	2 PCAT
		Supraglottis	1	0	0	0	
1	Radioterapia+ operación	Glottis	1	1	0	0	

VSAT: vivos sin actividad tumoral; VCAT: vivos con actividad tumoral; MSAT: muertos sin actividad tumoral; MCAT: muertos con actividad tumoral; PSAT: perdidos sin actividad tumoral; PCAT: perdidos con actividad tumoral.

**Cuadro 7.** Tratamiento en etapa IV (53 de 65 casos)

Total	Tratamiento	Subsitio	Casos	Control	Recaída	Control	Estado actual
2	Operación	Glottis	2	1	1	0	
12	Operación+ radioterapia	Glottis	8	5	2	0	
		Supraglottis	4	3	1	1	
5	Quimioterapia	Glottis	4	0	0	0	
		Supraglottis	1	0	0	0	
2	Quimioterapia+ operación	Glottis	1	1	0	0	12 VSAT
		Supraglottis	1	0	0	0	1 VCAT
4	Quimioterapia+ operación +radioterapia	Glottis	4	1	0	0	0 MSAT
							27 MCAT
12	Quimioterapia+ radioterapia	Glottis	9	5	0	0	3 PSAT
		Supraglottis	3	1	0	0	10 PCAT
4	Quimioterapia+ radioterapia + operación	Glottis	1	0	0	0	
		Supraglottis	3	1	1	0	
12	Radioterapia	Glottis	6	1	1	1	
		Supraglottis	6	1	1	0	

VSAT: vivos sin actividad tumoral; VCAT: vivos con actividad tumoral; MSAT: muertos sin actividad tumoral; MCAT: muertos con actividad tumoral; PSAT: perdidos sin actividad tumoral; PCAT: perdidos con actividad tumoral.

tomía y la recaída regional se manejaron con disección radical del cuello seguida de radioterapia. Sólo 15 pacientes en su última visita no tenían datos de enfermedad: 12 en control y tres perdidos sin actividad tumoral. De los pacientes que no se pudieron controlar el resultado fue: 27 muertos, 10 perdidos y 1 vivo con actividad tumoral.

Los datos de supervivencia se muestran en las figuras 1 y 2.

### Discusión

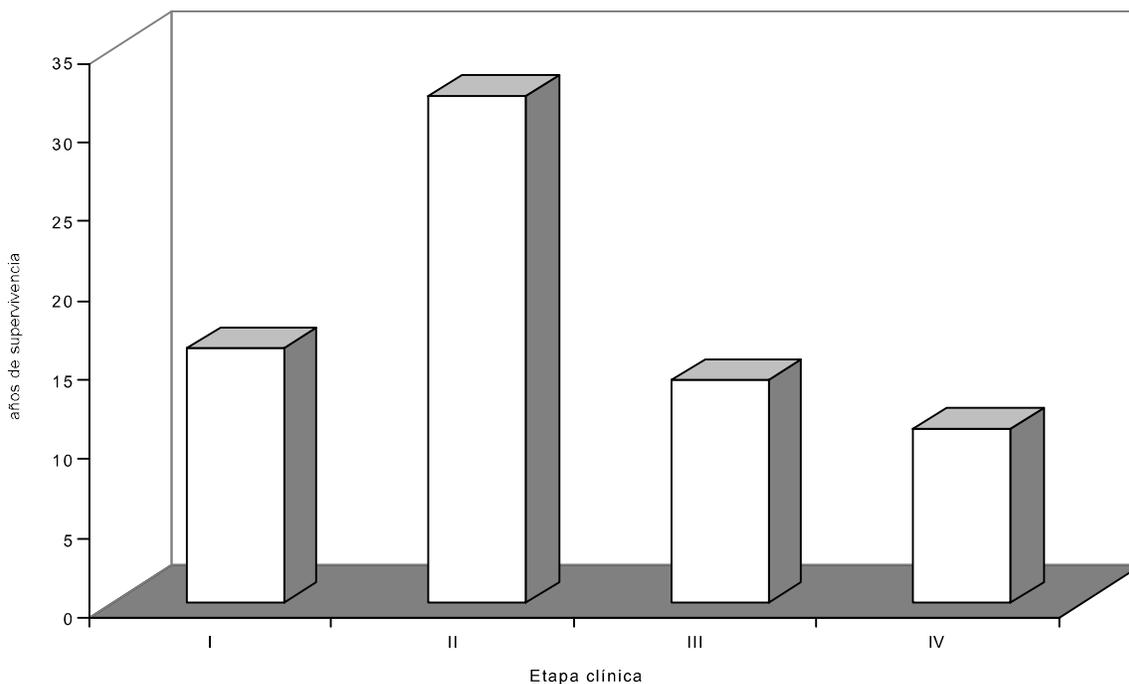
El análisis de los pacientes de este estudio por edad y género fue semejante al mencionado en la literatura mundial,<sup>4</sup> así mismo, la frecuencia analizada por subsitios de la laringe.<sup>5</sup>

Pacientes en etapa 0 (carcinoma *in situ*). Cuatro enfermos se trataron con radioterapia externa por las lesiones multicéntricas y un solo caso por localización en una cuerda que se controló con denudación cordal. Se obtuvo control adecuado del tumor primario con radioterapia.<sup>6-8</sup>

Pacientes con tumores en etapa temprana (etapa I y II). Se trataron con radioterapia externa<sup>9-15</sup> debido a que se obtienen los mismos resultados comparados con la intervención quirúrgica conservadora de la laringe, la ventaja es que los resultados funcionales son más adecuados. Se reservó la cirugía de rescate para los casos de recurrencia.

Pacientes con tumores en etapa III. Se obtuvo un control adecuado de la enfermedad con intervención quirúrgica sola o con radioterapia coadyuvante.<sup>16,17</sup> Los enfermos que rechazaron la operación inicial se volvieron candidatos a quimioterapia de inducción<sup>18,19</sup> para preservar el órgano. Si se obtiene una respuesta completa se administra radioterapia radical, reservando la intervención quirúrgica como tratamiento de rescate en los casos de recurrencia. Ante el fracaso de la quimioterapia de inducción, la intervención quirúrgica y la radioterapia secuenciales son la opción.

Pacientes con tumores en etapa IV. Con tumores resecables se obtiene un control adecuado con operación y



**Figura 1.** Supervivencia por etapas. Cáncer de laringe.

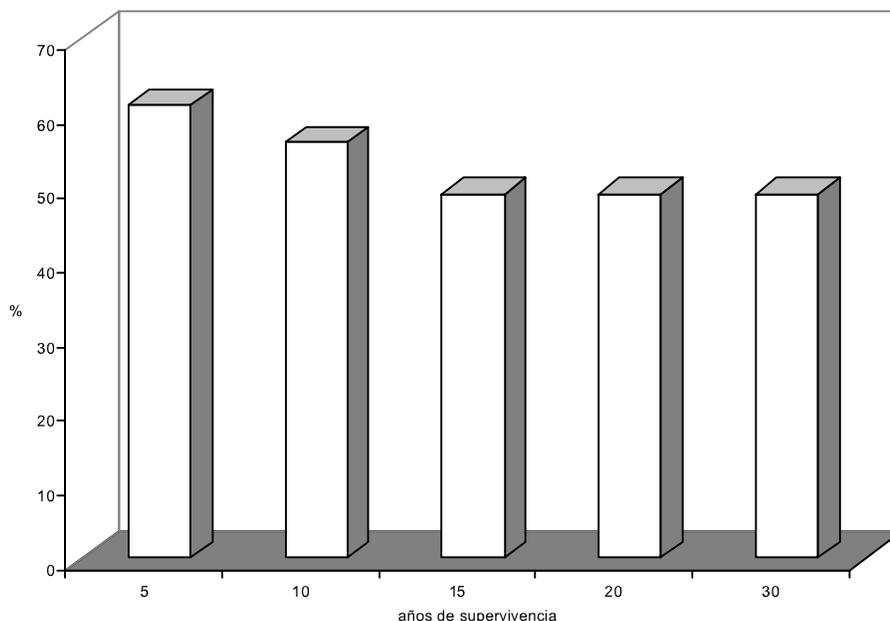
Etapa clínica 0: 5 y 10 años del 100%.

Etapa clínica I: 5 y 10 años del 96%.

Etapa clínica II: 5 y 10 años del 90%.

Etapa clínica III: 5 años del 70% y 10 años del 58%.

Etapa clínica IV: 5 años del 25% y 10 años del 20%.



**Figura 2.** Supervivencia global. Cáncer de laringe.

A 5 años: 61%; a 10 años: 56%; a 15 años: 49%; a 20 años: 49%; a 30 años: 49%.

radioterapia coadyuvante<sup>16-17</sup> (como en los pacientes en etapa III), con quimioterapia de inducción<sup>18-19</sup> existiría la probabilidad de controlar la enfermedad con preservación del órgano. Los pacientes con tumores irresecables se trataron con quimioterapia de inducción, si se obtenía una buena respuesta se continuaba con radioterapia radical secuencial; sólo se recurría a la intervención quirúrgica en caso de persistencia o recurrencia tumoral. Si no había respuesta a la quimioterapia de inducción, se aplicaba radioterapia paliativa.<sup>20,21</sup>

La mayoría de los pacientes con esta neoplasia acudieron a consulta en: etapa avanzada (70.5%), etapa III (26.8%) y etapa IV (43.6%). El subsitio de la laringe con mayor afectación fue la glotis (79.9%).

De las 23 recurrencias sólo se pudieron controlar 11 (48%).

El porcentaje de supervivencia por etapas en este estudio fue semejante al reportado en la literatura.<sup>22</sup> Etapa 0: a 10 años 100%; etapa I: a 10 años 96%; etapa II: a 10 años 90%; etapa III: a 5 y 10 años 70 y 58% respectivamente; y etapa IV: a 5 y 10 años 25 y 20% respectivamente.

## Conclusión

En los pacientes con tumores *in situ* (etapa 0) si se encuentran localizados en una cuerda vocal, la denudación es el tratamiento indicado. Cuando hay lesiones multicéntricas y bilaterales, diagnosticadas por un mapeo laríngeo, tienen mayor riesgo de recurrencia, así como la posibilidad de aparición de zonas microinvasoras. El tratamiento indicado es con radioterapia externa.<sup>6-8</sup>

Los pacientes en etapa temprana (etapa I y II) se trataron con radioterapia externa<sup>9-15</sup> y se logró controlar la enfermedad al 100%. Por esto se prefirió la irradiación, con excelentes resultados, preservando la voz, y se reservó la posibilidad de la cirugía como tratamiento de rescate en los enfermos con recurrencia local. Se obtuvo un control de la enfermedad del 87.5%,<sup>9</sup> en relación con las otras modalidades de tratamiento, como las cordectomías y laringectomías parciales.

En los pacientes con tumores en etapa III se controló la enfermedad con intervención quirúrgica sola o radioterapia coadyuvante en 96.3%,<sup>16,17</sup> en relación con el control de la enfermedad y otras modalidades de tratamiento, el resulta-

do fue del 63.6%. En pacientes tratados con quimioterapia de inducción,<sup>18,19</sup> para preservación del órgano, cuando la respuesta es completa, se consolida con radioterapia, con un resultado del 75%. La intervención quirúrgica se reserva como tratamiento de rescate en caso de recurrencia con 100%; u operación y radioterapia.

En los pacientes con tumores en etapa IV, cuando los tumores fueron operables, el control adecuado se logró con intervención quirúrgica y radioterapia coadyuvante en 64.3%,<sup>16-17</sup> en los pacientes con quimioterapia de inducción<sup>18,19</sup> la probabilidad de controlar la enfermedad con preservación del órgano fue del 50%. Los enfermos con tumores inoperables recibieron quimioterapia de inducción con buena respuesta, se continuó con intervención quirúrgica y radioterapia de consolidación; o radioterapia paliativa.<sup>20,21</sup>

#### REFERENCIAS

1. Larynx. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997;pp:41-46.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, 1998.
3. Douglas R, Gnepp. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. Philadelphia: Saunders, 2001;pp:19-79.
4. De Rienzo DP, Grennberg SD, Fraire AE. Carcinoma of the larynx. Changing incidence in women. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:681.
5. Austen DF. Larynx. In: Schottenfeld D, Fraumani JF, editors. Cancer epidemiology and prevention. Philadelphia: Saunders, 1982.
6. Small W Jr, Mittal BB, Brand WN, *et al.* Role of radiation therapy in the management of carcinoma *in situ* of the larynx. Laryngoscope 1993;103:663.
7. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, *et al.* Carcinoma *in situ* of the glottic larynx: the role of radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:379.
8. Mysscorek D, Vambutas A, Abramson AL. Carcinoma *in situ* of the glottic larynx. Laryngoscope 1994;104:403.
9. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ, *et al.* Management of early supraglottic laryngeal carcinoma by irradiation with surgery in reserve. Arch Otolaryngol 1983;109:583.
10. Mendenhall WM, Parsons JT, Stinger SP, *et al.* Carcinoma of the supraglottic larynx: A basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. Head Neck 1991;12:204.
11. Mendenhall WM, Parsons JT, Stinger SP, *et al.* T1-T2 vocal cord carcinoma: A basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. Head Neck Surg 1988;10:373.
12. Kelly MD, Spaulding CA, Constable WC, *et al.* Definitive radiotherapy in the management of stage I and II carcinomas of the glottis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989;98:235.
13. Mittal B, Rao DV, Marks JE, *et al.* Role of radiation in the management of early vocal cord carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9(7):997-1002.
14. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, *et al.* T1-T2 no squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. J Clin Oncol 2001;19(20):4029-36.
15. Haylock BJ, Deutsch GP. Primary radiotherapy for subglottic carcinoma. Clin Oncol 1993;5:143.
16. Arriagada R, Eschwege F, Cachin Y, *et al.* The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. Cancer 1983;51(10):1819-25.
17. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, *et al.* Randomized study of preoperative *versus* postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20(1):21-28.
18. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med 1991;324(24):1685-90.
19. Urba SG, Forastiere AA, Wolf GT, *et al.* Intensive induction chemotherapy and radiation for organ preservation in patients with advanced resectable head and neck carcinoma. J Clin Oncol 1994;12(5):946-53.
20. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT, *et al.* Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. J Clin Oncol 1994;12(8):1592-9.
21. Merlano M, Benasso M, Corvò R, *et al.* Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. J Natl Cancer Inst 1996;88(9):583-9.
22. Boring CC, Squires TS, Tong T, *et al.* Cancer Statistics. 1994. CA44:7.

## Artículo original

# La utilidad de la biopsia percutánea en pacientes asintomáticos, con alteraciones en las pruebas de función hepática, atendidos en un departamento de medicina interna

José Carlos Rangel Portilla,\* José Luis García González\*

### Resumen

**Antecedentes:** cada vez, con mayor frecuencia, los médicos se enfrentan al problema de atender a un paciente que no refiere síntomas, pero cuyas pruebas de función hepática arrojan datos anormales. En estos casos es conveniente realizar una biopsia que aclare la naturaleza y gravedad de la enfermedad hepática.

**Objetivo:** informar cuáles fueron las principales alteraciones en las pruebas de función hepática que obligaron a la realización de una biopsia hepática percutánea transtorácica con aguja de trucut en los casos atendidos en este departamento.

**Material y métodos:** se analizaron las indicaciones para la biopsia, las pruebas de función hepática, los estudios complementarios efectuados, los hallazgos histopatológicos, los diagnósticos nosológicos y las complicaciones. Se usó estadística descriptiva.

**Resultados:** se estudiaron 54 pacientes: 15 hombres (27.8%) y 39 mujeres (72.2%) con una edad promedio de  $50.7 \pm 15.4$  años. La hipertransaminasemia persistente fue la indicación más común para la realización de la biopsia (43.3%). El diagnóstico nosológico más frecuente fue la esteatohepatitis no alcohólica ( $n = 14$ ). Ocho pacientes refirieron dolor en el sitio de la punción y uno tuvo un hematoma que sólo requirió tratamiento conservador.

**Conclusiones:** la biopsia percutánea transtorácica con aguja de trucut proporciona información importante con respecto a la causa, grado de lesión, extensión y pronóstico de las enfermedades hepáticas de una manera segura en los pacientes asintomáticos con alteraciones en las pruebas de función hepática.

**Palabras clave:** biopsia hepática, hipertransaminasemia, esteatohepatitis no alcohólica.

### Introducción

En la actualidad, las pruebas de laboratorio forman parte de una revisión médica anual rutinaria, por lo que a menudo los médicos se enfrentan con el problema de atender a un paciente asintomático que, sin embargo, tiene cifras anormales en las pruebas de función hepática. Las alteraciones

### Abstract

**Background:** Nowadays, clinicians frequently face to asymptomatic patient with abnormal liver-function tests. Biopsy is the most specific test to evaluate the origin and severity of liver disease.

**Objective:** To inform about the indications for percutaneous transthoracic liver biopsy with trucut needle in cases attended in this Department.

**Material and methods:** We analyzed the indications for biopsy, liver-function tests, complementary tests used, pathohistological findings, nosologic diagnosis and complications. We used descriptive statistics.

**Results:** We studied 54 patients: 15 men (27.8%) and 39 women (72.2%) with an average age of  $50.7 \pm 15.4$  years. Persistently elevated aminotransferases was the commonest indication for biopsy (43.3%). Nonalcoholic steatohepatitis was the most frequent nosologic diagnosis ( $n = 14$ ). Eight patients had pain on puncture-site and one patient had a haematoma and just required conventional treatment.

**Conclusions:** Percutaneous transthoracic biopsy with trucut needle provides important information about the origin, severity, extension and prognosis of liver diseases in a safety way in asymptomatic patients with abnormal liver-function tests.

**Key words:** liver biopsy, elevated aminotransferases, nonalcoholic steatohepatitis.

más comúnmente encontradas son las elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y el aumento aislado de la gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT); el perfil enzimático colestásico (incremento de la fosfatasa alcalina, GGT y bilirrubinas séricas) es menos frecuente en ausencia de síntomas. El primer paso en la evaluación de un paciente

asintomático con concentraciones séricas elevadas de las enzimas hepáticas es repetir la prueba para confirmar el resultado; si éste continúa anormal, el médico deberá valorar el grado de elevación; un aumento menor a tres veces las cifras normales puede no ser de importancia clínica.<sup>1,2</sup>

La biopsia es la prueba más específica para evaluar la naturaleza y la severidad de la enfermedad hepática.<sup>3-5</sup> Numerosos estudios publicados indican que la biopsia hepática puede efectuarse con seguridad, ya que las complicaciones no exceden de 5% y la mortalidad es muy baja (0-0.12%).<sup>6-9</sup>

El objetivo de este informe es mencionar cuáles son las principales alteraciones en las pruebas de función hepática que obligan a la realización de una biopsia hepática percutánea transtorácica con aguja de trucut, los estudios complementarios, los diagnósticos histopatológicos y nosológicos encontrados, así como las complicaciones de los casos atendidos en este departamento.

## Material y métodos

En este estudio descriptivo realizado en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, del IMSS, se incluyeron todos los pacientes a quienes se les realizó una biopsia hepática percutánea transtorácica con aguja trucut 14 G (15.2 cm), del primero de enero al 31 de diciembre de 2002.

El procedimiento se llevó a cabo mediante la siguiente técnica: con el paciente en posición supina, los bordes del hígado se definen por percusión; en la mayoría de los casos, el espacio intercostal, justo por arriba del borde costal sobre la línea axilar media y bajo condiciones de estricta antisepsia, se infiltra un anestésico local; puede o no hacerse una pequeña incisión sobre la dermis; la aguja trucut se introduce en el espacio intercostal (aproximadamente 3 cm); el paciente realiza una espiración forzada y se procede al corte.<sup>4</sup>

\* Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. José Carlos Rangel P. Seris y Zaachila s/n, col. La Raza, México, DF, CP 02990. Tel.: 5724-5900, ext. 1309. E-mail: dr\_rangel@yahoo.com.mx  
Recibido: abril, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Se analizaron las indicaciones para la biopsia, las pruebas de función hepática, los estudios complementarios, los hallazgos histopatológicos, los diagnósticos nosológicos y las complicaciones menores (p. ej.: dolor pasajero localizado en el sitio de punción, dolor que requirió analgesia, hipotensión arterial moderada debido a reacción vagal) y mayores (p. ej.: hemorragia intraperitoneal, hematomas intrahepáticos y subcapsulares, hemobilia; y otras complicaciones como: ascitis, pleuritis y peritonitis biliares, neumotórax, hemotórax, enfisema subcutáneo y neumoperitoneo). Usamos la estadística descriptiva.

## Resultados

Se incluyeron 54 pacientes: 15 hombres (27.8%) y 39 mujeres (72.2%), con una edad promedio de  $50.7 \pm 15.4$  años (intervalo 18 a 83 años).

La hipertransaminasemia persistente fue la indicación más común para la realización de la biopsia (43.3%), seguida por la sospecha de daño hepático crónico (16.7%) y la hepatomegalia (14.8%) (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Indicaciones de la biopsia hepática en los pacientes incluidos en esta serie

Indicación n (%)	Frecuencia
Hipertransaminasemia	25 (46.3)
Daño hepático crónico	9 (16.7)
Hepatomegalia	8 (14.8)
Hepatitis viral crónica	5 (9.3)
Neoplasias	5 (9.3)
Pérdida de peso involuntaria	1 (1.8)
Ictericia	1 (1.8)
Total	54 (100)

Por consecuencia, la elevación de la alanina aminotransferasa fue la alteración que se observó con mayor frecuencia en las pruebas de función hepática.

Los estudios complementarios que se realizaron a los pacientes en esta serie se muestran en el cuadro 2.

El estudio histopatológico indicó que el padecimiento más común en estos pacientes fue la esteatosis hepática (n = 14) (cuadro 3); en tanto que el diagnóstico nosológico más frecuente fue la esteatohepatitis no alcohólica (n = 14), seguido por la hepatitis autoinmunitaria (n = 9) (cuadro 4).

Con respecto a las complicaciones, 9 individuos refirieron dolor intenso en el sitio de punción y sólo uno tuvo un hematoma que se resolvió en forma espontánea.

**Cuadro 2.** Estudios complementarios realizados en los pacientes de esta serie

Estudio	Frecuencia n (%)
Ultrasonido	53 (98.1)
Serología para virus de la hepatitis B y C	51 (94.4)
Tomografía axial computada abdominal	30 (55.3)
Anticuerpos <sup>a</sup>	28 (51.9)
Gammagrafía	18 (33.3)
Marcadores tumorales <sup>b</sup>	16 (18.5)
TORCHS <sup>c</sup>	9 (16.7)
Esplenopografía	2 (3.7)

<sup>a</sup> Anticuerpos antinucleares, antimitocondriales y antimúsculo liso, principalmente; <sup>b</sup> Antígeno carcinoembrionario,  $\alpha$ -fetoproteína; <sup>c</sup> Anticuerpos IgG e IgM contra toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, virus herpes simple, sífilis y virus Epstein-Barr.

**Cuadro 3.** Diagnósticos histopatológicos en los casos incluidos en esta serie

Diagnóstico histopatológico	Frecuencia n (%)
Esteatohepatitis no alcohólica	14 (26)
Cirrosis macronodular	13 (24)
Patrón obstructivo y pericolangitis	9 (16.7)
Adenocarcinoma metastásico	5 (9.3)
Colangitis aguda y crónica	4 (7.4)
Hepatitis crónica	3 (5.6)
Hepatocarcinoma	2 (3.7)
Hepatitis granulomatosa	1 (1.8)
Amiloidosis	1 (1.8)
Fibrosis septal	1 (1.8)
Hemosiderosis	1 (1.8)
Total	54 (100)

**Cuadro 4.** Diagnósticos nosológicos de los casos incluidos en esta serie

Diagnóstico nosológico	Frecuencia n (%)
Esteatohepatitis no alcohólica	14 (26)
Hepatitis autoinmunitaria	9 (16.7)
Cirrosis alcohólica	7 (12.9)
Hepatitis crónica por virus C	5 (9.3)
Cirrosis biliar primaria	5 (9.3)
Metástasis hepáticas	5 (9.3)
Cirrosis criptogénica	3 (5.6)
Hepatocarcinoma	2 (3.7)
Hepatitis crónica por virus B	1 (1.8)
Amiloidosis primaria	1 (1.8)
Hepatitis granulomatosa	1 (1.8)
Hemocromatosis	1 (1.8)
Total	54 (100)

## Discusión

La biopsia ha sido el estándar de oro para diagnosticar la enfermedad hepática; sin embargo, con los procedimientos actuales para la detección de la infección por virus de la hepatitis B y C, el desarrollo de criterios para la hepatitis autoinmunitaria y la creación de técnicas de laboratorio para la determinación de nuevos anticuerpos, el diagnóstico de muchas enfermedades hepáticas se ha vuelto más sencillo y preciso.

Los consensos internacionales señalan que la biopsia no es obligatoria, pero sí ampliamente recomendada, ya que es la forma más certera para dilucidar la actividad y el pronóstico de una enfermedad hepática.<sup>10</sup>

En nuestra serie, la indicación que con frecuencia orilló a la realización de la biopsia hepática percutánea transtorácica fue la hipertransaminasemia persistente. Al igual que en otros reportes,<sup>11</sup> la esteatohepatitis no alcohólica fue un diagnóstico común y sus implicaciones clínicas se derivan de su incidencia (10-24% de la población general en varios países) y de su potencial para progresar a cirrosis e insuficiencia hepática crónica. La enfermedad hepática grasa no alcohólica, como lo pudimos comprobar, es una explicación frecuente para los resultados anormales en las pruebas de función hepática, y es la causa de una elevación asintomática en las concentraciones de aminotransferasas en 90% de los casos en los que se han excluido otras enfermedades hepáticas.<sup>12,13</sup>

La incidencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento que se encontraron en los pacientes de esta serie es similar a la reportada en la literatura.

En conclusión, la biopsia percutánea transtorácica con aguja de trucut, proporciona información precisa con respecto a la causa, el grado de lesión, la extensión y el pronóstico de las enfermedades hepáticas de los pacientes asintomáticos con alteraciones en las pruebas de función hepática.

## REFERENCIAS

- Craxi A, Piero A. Diagnostic approach to liver enzyme elevation. *J Hepatol* 1995;25 (suppl 1):47-51.
- Pratt D, Kaplan M. Evaluation of abnormal liver-enzymes results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.
- Ludwig J, Batts KP, Moyer TP. Advances in liver biopsy diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1994;69:677-8.
- Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut* 1999;45:51-9.
- Bravo A, Sheth G, Chopra S. Current concepts: liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
- Piccinio F, Sagnelli E, Pasquale G. Complications following

- percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1986;2:165-73.
7. McGill D, Rakela J, Zinsmeister A. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990;99:1396-400.
  8. Janes C, Lindor K. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med* 1993;118:96-8.
  9. Castera L, Negre I, Samii K. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999;30:1529-30.
  10. Buckley A. Practice guidelines of liver biopsy. *Canadian Association of Gastroenterology. Can J Gastroenterol* 2000;14:481-2.
  11. Spycher C, Zimmerman A, Reichen J. The diagnostic value of liver biopsy. *BMC Gastroenterology* 2001;1:12.
  12. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
  13. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-57.

## XXVI CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA INTERNA

Mérida, Yucatán

Noviembre 18 al 22, 2003

Fecha límite para la recepción de trabajos: 29 de agosto del 2003

Podrán hacerlos llegar a la AMIM vía mensajería o correo:

Insurgentes Sur 569, 6° piso, col. Nápoles, México, DF,  
CP 03810, o bien, por vía electrónica a través de la página:

[www.amim.org.mx](http://www.amim.org.mx)

## Artículo original

# Intervención para mejorar el apego al tratamiento en pacientes con VIH

Indiana Torres Escobar,\* Guillermo Ruiz Argüelles\*\*

### Resumen

**Antecedentes:** el éxito de la terapia antirretroviral en personas con VIH es consecuencia del apego al tratamiento.

**Objetivo:** valorar la eficacia de una intervención sencilla que ayude a mejorar el apego a la terapia antirretroviral en personas con VIH.

**Método:** durante un año se efectuó una intervención sencilla que incluyó sesiones de capacitación y educación continua a los pacientes, consultas psicológicas, creación de grupos de auto-apoyo y la aplicación de un formato descriptivo de los medicamentos. A través del reporte de los enfermos y de la revisión de los expedientes, se hizo una medición antes de empezar y otra al finalizar el proyecto.

**Resultados:** después de la intervención, el ingreso y la asistencia regular de los pacientes aumentó considerablemente. La cantidad de dosis omitidas el último mes, reportada por ellos, no varió de forma significativa en ambas mediciones, pero sí la forma y el tiempo en que se tomaron los medicamentos: bajó de 54 a 18% ( $p < 0.001$ ) el número de sujetos con dosis atrasadas rutinariamente. También fueron estadísticamente significativos la reducción de fallas virales y el incremento de pacientes con carga viral indetectable.

**Conclusiones:** el cumplimiento de los horarios facilita el apego y es fundamental en la mejoría de la respuesta virológica de los participantes. Intervenciones sencillas y baratas como ésta optimizan el uso de los medicamentos antirretrovirales y pueden utilizarse fácilmente en otros centros similares al nuestro.

**Palabras clave:** intervención, apego, progresión de la infección por VIH.

\* Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Hospital General de Puebla.

\*\* Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

Correspondencia: Dra. Indiana Torres Escobar. Secretaria de Investigación y Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, BUAP. Calle 13 Sur núm. 2701, col. Volcanes, Puebla, Puebla, CP 72001. E-mail: itorres@medscape.com  
Recibido: agosto, 2003. Aceptado: agosto, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Abstract

**Background:** Success in antiretroviral therapy is associated with adherence to the treatment.

**Objective:** To assess the efficacy of an intervention directed to improve the compliance to the antiretroviral therapy in HIV+ patients.

**Methods:** A simple intervention was applied during a year. The intervention included continuous education and training sessions to patients, psychological consults, self-support groups and the use of a form describing drugs.

**Results:** After the intervention, the number and regular assistance of patients increased considerably. The amount of doses missed during the last month did not change significantly, but timing and the way patients took their doses varied obtaining a decrement from 54 to 18% ( $p < 0.001$ ) in delayed doses. Reduction in the amount of virological failures and the increment of patients with undetectable viral load were statistically significant.

**Conclusion:** Timing adjustment improve adherence and it was the key to the improvement of participant's virological answer. This kind of simple and cheap intervention improves the use of antiretroviral drugs and could be easily used in other centers like ours.

**Key words:** intervention, compliance, HIV infection progression.

### Introducción

El uso de la terapia antirretroviral altamente activa –HAART, por sus siglas en inglés– ha demostrado ampliamente sus beneficios en las personas con VIH; sin embargo, su éxito depende directamente del adecuado apego a la misma.<sup>1-5</sup> Es necesario, entonces, formular métodos que ayuden a los pacientes a cumplir con su medicación por largos periodos.

En este estudio, utilizamos el término *apego* porque implica la colaboración entre los pacientes y el personal de salud que los trata; por el contrario, *cumplimiento* connota

un mayor control por parte del personal tratante, sobre todo médico. Entendemos por *no-apego* cualquiera de las siguientes situaciones: dosis obviadas y/o saltadas, días sin tratamientos (vacaciones), toma errónea de las dosis, generalmente por debajo de lo prescrito, y/o la toma de la dosis con una temporalidad y/o forma erróneas.

En México, desde octubre de 1999, se inició la incorporación de personas VIH positivas sin seguridad social al programa de abastecimiento gratuito de medicamentos antirretrovirales, entonces FONSIDA. En Puebla, como en otros lugares de la República y el mundo, a los pacientes –en este caso, personas de muy bajos recursos, principalmente campesinos– se les entregaron los medicamentos sin que se considerara dentro de la normatividad ningún tipo de intervención para mejorar el apego a éstos.<sup>6</sup>

Dada la creciente evidencia del apego a los medicamentos antirretrovirales como factor fundamental en el éxito del tratamiento de la infección por VIH, considerando los costos económicos y vivenciales que éstos tienen,<sup>8</sup> y tomando en cuenta el resultado de un estudio retrospectivo realizado en el Hospital General<sup>9</sup> que mostró que 51% de los pacientes tratados mostraba falla virológica a 31 semanas de iniciado el manejo, se decidió llevar a cabo una intervención que permitiera mejorar la salud de nuestros enfermos con VIH a través de la optimización del apego a la terapia antirretroviral.

La intervención tuvo dos objetivos centrales:

- 1) Mejorar el apego a los medicamentos antirretrovirales en los pacientes atendidos en el Hospital General de Puebla.
- 2) Transferir el conocimiento necesario para el beneficio de las personas VIH positivas dentro del programa.

En este artículo se exponen la intervención diseñada y los resultados logrados en relación con el primer objetivo en la evaluación realizada a un año de su implantación.

## Metodología

### Diseño de la intervención

Se incorporaron al equipo médico una trabajadora social y un psicólogo, y en conjunto se diseñó el programa de intervención que incluyó las siguientes actividades:

1. Consultas psicológicas.
2. Sesiones de capacitación y educación continua a los pacientes.
3. Creación de grupos de auto-apoyo.
4. Elaboración de un carnet-guía de los medicamentos.

5. Establecimiento de un formato de control clínico del paciente.

### Flujograma de las actividades de intervención

Una vez tomada la decisión de iniciar o reiniciar la terapia antirretroviral siguiendo los parámetros establecidos de acuerdo con la cuantificación de linfocitos T CD4, carga viral y la situación clínica de los pacientes,<sup>10</sup> éstos se reúnen con el psicólogo, quien valora y trabaja con ellos los problemas que puedan interferir con la terapia y trata de sensibilizarlos sobre la importancia del apego, “el significado de la vida que van a tener en adelante con los medicamentos”.\* Además, los enfermos trabajan en la identificación de las conductas de riesgo y en los miedos, fortaleciendo su autoestima para que busquen ayuda cuando la necesiten. Si en algún momento de la terapia se observan situaciones que requieren intervención médica de otro tipo, se refieren inmediatamente.

Después de que los médicos tratantes eligen los fármacos que se van a incluir en el tratamiento, cada paciente con sus familiares o cohabitantes –si así lo decide– tiene una sesión con la trabajadora social, quien previamente ha considerado –en una visita al domicilio de cada uno de ellos– las condiciones de vida físicas y familiares, así como las relativas a alimentación, trabajo, horario, tipo de vida, etc. La sesión se adecua al nivel de escolaridad de cada persona. La trabajadora social maneja el formato diseñado para estructurar el tratamiento diario de acuerdo con la vida de cada paciente; utiliza calcomanías de las pastillas que van a ser ingeridas y define con el individuo, siguiendo las indicaciones médicas, las horas en que van a ser tomados no sólo los antirretrovirales sino además otros medicamentos indicados (por ejemplo: sulfato ferroso, ácido fólico, trimetoprim más sulfametoxazol, etc.).

Una semana después, se cita al paciente para evaluar las reacciones secundarias a los medicamentos,\*\* discutir los problemas que ha enfrentado y aquellos que tal vez puedan ocurrir. Este contenido se repite en las consultas subsiguientes con el propósito de controlar y prevenir pro-

\* Descripción hecha por uno de los pacientes.

\*\* Se explica a los pacientes que pueden acudir al hospital en cualquier momento si la reacción amerita atención médica inmediata.

Se consideró indetectable la carga viral por debajo de las 400 copias/mL utilizando Amplicor HIV-1 Monitor Ultra Sensitive Method.

blemas, y así evaluar si es necesario referir al enfermo al departamento de psicología o a otro servicio, o si se requiere la intervención directa de la trabajadora social con otros miembros de la familia o con el paciente mismo.

El último viernes de cada mes tiene lugar una reunión de varias horas con los pacientes, en la que se combinan: 1) actividades de educación continua sobre la enfermedad, las consecuencias del apego y los temas que a ellos más les interesen; 2) actividades sociales (celebración del Día de la Madre, Navidad, etc.), y 3) grupos de auto-apoyo en donde se discuten las necesidades de comunicación, la búsqueda de esperanza, el manejo de sentimientos de desgracia, se intercambian experiencias comunes y se discuten los problemas relacionados con el estilo de vida que se tiene que adoptar al tomar antirretrovirales.

Con la finalidad de que tanto el paciente como los médicos tratantes tengan información actualizada y permanente sobre la situación clínica de cada paciente, se diseñó un formato en el que se da seguimiento al tratamiento y sus resultados (laboratorios de progresión, medicamentos, efectos secundarios, enfermedades relacionadas y estudios varios).

### Evaluación de la intervención

A fin de evaluar la intervención en relación con el objetivo 1, se hicieron dos mediciones, una antes de empezar y la otra al año de iniciado el proyecto, valorándose en ambas:

1) Mediante una entrevista directa realizada por personal que no participa en la atención, se aplicó una encuesta con preguntas cerradas a fin de conocer la cantidad de dosis de medicamento no tomadas y atrasadas durante el mes anterior. El apego auto-reportado se midió dividiendo el número de dosis tomadas entre el número de dosis prescritas, según el esquema que cada quien estuviera utilizando, multiplicado por cien. Se consideró atraso rutinario cuando 25% o más de las dosis se tomaran fuera del horario indicado.

2) Se revisaron los expedientes de todos los pacientes que en cada medición se encontraran regulares para en ellos recabar información de lo sucedido durante el año previo al corte, estableciendo la existencia de fallas virológicas consideradas como tales al no haber alcanzado valores indetectables de carga viral<sup>3</sup> a los seis meses de iniciado el tratamiento o una vez alcanzado, que éstos se encontraran en más de una ocasión por encima del límite de detección.<sup>11</sup> Para determinar el número de pacientes con carga viral

indetectable se consideró la última carga viral antes de cada medición.

En ambos periodos, en el reporte de apego y en la revisión de los expedientes, participaron todos los pacientes con asistencia regular que en ese momento hubieran tenido tratamiento por un lapso igual o mayor a 12 meses. El significado estadístico se midió por diferencia de proporciones. Todos los cálculos estadísticos se efectuaron con el programa Epi6 6.04d.

### Resultados

Al inicio del estudio de 90 pacientes activos en el programa, sólo 61 (67.7%) asistían regularmente a la consulta [36 hombres (59%) y 25 mujeres (41%)]. En la segunda medición hubo un incremento de 65% en la cantidad de pacientes activos (149), de éstos, la asistencia regular aumentó a 95.97% (143), [75 hombres (52.44%) y 68 mujeres (47.5%)], y se recuperaron 12 de los 14 enfermos ausentes en la primera medición (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Incorporación y permanencia de pacientes en el programa después de la intervención.

	Primera medición* n (%)	Segunda medición** n (%)
<b>Total incorporados</b>	119	155
<b>Pacientes activos</b>	90 (75.63)	149 (96.12)
Irregulares	29 (32.22)	6 (4.02)
Asistencia regular	61 (67.77)	143 (95.97)
<b>Bajas</b>	29 (24.36)	6 (3.87)
Muerte	14 (48.27)	5 (83.33)
Traslado	1 (3.44)	0
Inasistentes	14 (48.27)	1 (16.66)

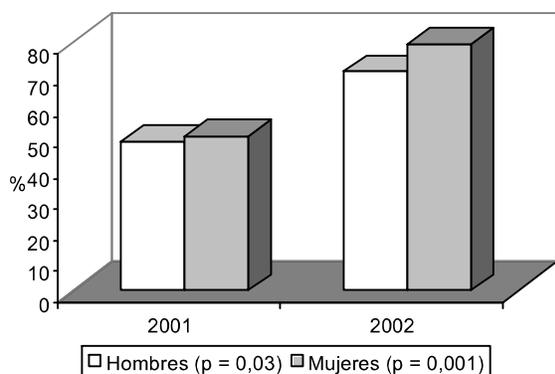
\* Desde el inicio del programa.

\*\* Incluye los activos anteriores y 12 de los ausentes en la primera medición.

Durante el periodo de estudio no hubo desabastecimiento de medicamentos.

El porcentaje total de pacientes con carga viral indetectable al momento de la medición se modificó de 49.1% (30 pacientes) en la primera medición, a 74.1% (106 personas) en la segunda ( $p = 0.0005$ ), especialmente entre las mujeres (figura 1).

El número de enfermos con falla viral disminuyó de 29 (47.5%) IC 35.7-60, a 12 (8.3%) IC 4.6-13.8 después de la intervención ( $p = 0.000$ ).



**Figura 1.** Porcentaje de personas con carga viral indetectable antes y después de la intervención.

La cantidad de dosis omitidas el último mes en ambas mediciones varió de 12.08% (1274 dosis omitidas de 10541 que debieron tomar) [IC:11.4-12.7] a 6.1% (1597 dosis sin tomar de 26,169 prescritas) [IC 5.8-6.3], sin que sea estadísticamente significativa la diferencia (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Variaciones en el apego autorreportado antes y después de la intervención

	Primera medición % (IC)	Segunda medición % (IC)	p
Porcentaje de dosis no omitidas*	87.9 (87.2-88.5)	93.9 (93.6-94.1)	0.32
Porcentaje de pacientes con dosis atrasadas rutinariamente**	54 (41.5-66.2)	18.1 (12.4-25.1)	0.000

\* Dosis tomadas/dosis prescritas durante el último mes X 100.

\*\* Con más de 25% de dosis con horario modificado.

Durante la primera medición, 68% de los entrevistados (42) aceptó haber tenido por lo menos una alteración en el horario del medicamento. Después de la intervención hubo una disminución muy importante en la cantidad del pacientes que reconoció haber tenido atraso en más del 25% de las dosis prescritas el último mes. Todos consideraron en la primera medición que lo importante era tomarse el total de dosis, no importando cómo, lo que no se observó en la segunda medición.

Se logró la participación activa del personal involucrado en la atención a los pacientes, así como la de éstos en la discusión sobre sus terapias.

## Discusión

Las alteraciones en la cantidad y la forma de ingestión de los medicamentos antirretrovirales ocasionan el desarrollo de resistencias que afectan la efectividad de la terapia.<sup>12,13</sup> Esta resistencia a los fármacos se ha convertido en una preocupación cada vez mayor. A nivel individual, la existencia de resistencias cruzadas provoca que se reduzca la posibilidad de combinar otros antirretrovirales, ya que aumenta la trasmisión de formas resistentes del virus con las consecuencias epidemiológicas que esto implica,<sup>14,15</sup> de ahí que el apego se haya convertido rápida y crecientemente en un problema que requiere soluciones oportunas.<sup>16,17</sup>

Si bien los niveles de apego encontrados en ambas mediciones se encuentran en el rango del apego a las múltiples drogas usadas en HAART reportado en la literatura, es importante señalar que éste es un rango muy amplio (29 a 95%) y es producto de estudios que no son comparables por lo diverso de las metodologías utilizadas y la población estudiada.<sup>18-20</sup>

El hecho de que el reporte del número de dosis no omitidas el último mes sea relativamente alto en ambas mediciones puede obedecer a que sólo se incluyeron los pacientes regulares; en este sentido, consideramos que haber aumentado el número de personas beneficiadas por el programa de medicamentos gratuitos es importante, pero lo es más el trabajo de acercamiento y sensibilización que logró que 12 de los 14 ausentes en la primera medición se reincorporaran al servicio de forma regular.

No existe un estándar de oro para medir el apego y aunque el auto-reporte se ha usado ampliamente por su sencillez y buenos resultados,<sup>21</sup> se ha relacionado con una sobreestimación del apego real,<sup>22,23</sup> por lo que es aceptable para quienes “confiesan” no ser apegados,<sup>24</sup> que son los sujetos importantes en una intervención como ésta.

Aunque no encontramos una disminución estadísticamente significativa en el número de dosis omitidas el último mes, sí se mejoró la ingestión en los horarios adecuados, lo que es congruente con el menor número de fallas virológicas reportadas.<sup>5,25</sup>

No obstante, esta falla viral puede deberse al hecho de que el virus sea resistente a los medicamentos (mutaciones).<sup>26</sup> Dado que nuestros pacientes recientemente comenzaron a usar antirretrovirales, consideramos que una inhibición viral deficiente se debe a concentraciones subóptimas de los medicamentos en la sangre ocasionadas por la ausencia y/o retraso en la ingestión, ya que la falla viral generalmente se

produce como rebote virológico (*rebound*) después de haber alcanzado concentraciones de control,<sup>27</sup> además de un apego deficiente.<sup>28</sup>

Por el aumento en la cantidad de indetectables, y por la disminución de fallas virológicas, consideramos que sí hay modificación en el apego, pero no respecto a las dosis omitidas en el tratamiento, sino en la forma y los tiempos de ingestión del medicamento, siendo fundamental que los pacientes no quisieran “fallar”, aunque las dosis fueran tomadas con atrasos de consideración.

Nuestros pacientes reportaron un mayor entendimiento de la razón de tomar los medicamentos, aceptaron su situación, mejoraron la relación con el personal médico y paramédico tratante. Mencionaron, además, un mejor manejo de situaciones: desilusión, depresión, falta de apoyo familiar y/o social, uso y/o dependencia de otras sustancias tóxicas, sobre todo de alcohol, circunstancias todas ya señaladas en la literatura.

## Conclusión

Fue considerable la cantidad de pacientes que se incorporaron activamente al programa. La evaluación mostró avances importantes.

Además del mejor uso que los medicamentos antirretrovirales puedan haber alcanzado por el cumplimiento de los horarios, es fundamental la satisfacción manifiesta de los pacientes que consideran tener un mejor conocimiento y manejo de la enfermedad.

El uso del formato de manejo médico hace posible a cualquier galeno conocer la historia y situación clínica actual del paciente de forma rápida, aunque éste no se encuentre en condiciones de explicarla. Esto es particularmente útil en el servicio de urgencias.

El no haber hecho erogación de recursos económicos además de los asignados al programa o al hospital, sino haber reorganizado los existentes, hace que consideremos que esta intervención puede llevarse a cabo en todos los Centros Especializados de Atención de los estados si se cuenta con la voluntad de los participantes en los hospitales designados para su funcionamiento.

## REFERENCIAS

1. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
2. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, *et al.* Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000;14:357-66.
3. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002;34:1115-21.
4. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, *et al.* Clinical, biologic, and behavioral predictors of early immunologic and virologic response in HIV-infected patients initiating protease inhibitors. *J AIDS* 2001;27:372-6.
5. Haubrich RH LS, Currier JS, *et al.* The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999;13:1099-107.
6. Walsh JC, Sherr L. The Adherence Strategy G. An assessment of current HIV treatment adherence services in the UK. *AIDS Care* 2002;14:329-34.
7. Torres-Escobar CG, Martinez R, Palmieri M. Assessing adherence and gender differences in rural Mexican population, XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, 2002. International Proceedings Division: 261-5.
8. Saavedra López J, Magis Rodríguez C. Costos y gastos en atención médica del SIDA en México. *Ángulos del SIDA*. México, DF, 1998.
9. Sánchez F. Tiempo de falla al tratamiento antirretroviral en pacientes con SIDA en el Hospital General de Puebla. Tesis de Medicina Interna. Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 2001:42.
10. CONASIDA. Guía para la Atención Médica de Pacientes con Infección por VIH/SIDA en Consulta Externa y Hospitales. México, DF, 2000.
11. Yeni P, Hammer S, Carpenter C, *et al.* Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002;288:222-35.
12. Harrigan P, Dong W, Alexander C, *et al.* The association between drug resistance and adherence determined by two independent methods in a large cohort of drug-naïve individuals starting triple therapy. 2<sup>nd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, France, July 13-16 2003: Abstract LB12.
13. Miller J, Carr A, Smith D, *et al.* Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS* 2000;14:2406-7.
14. Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, *et al.* Sexual transmission of an HIV1 variant resistant to multiple reverse transcriptase and protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;339:307-11.
15. Grant R, Hecht F, Thounaojam M, *et al.* Transmission of drug-resistance HIV1 in San Francisco. Durban, South Africa: 13<sup>th</sup> International Conference on AIDS, July 9-14 2000: Abstract WePpB1304.
16. Tuldra A, Wu A. Intervenciones para mejorar la adherencia a la terapia antirretroviral. *J AIDS* 2003;31:S154-S157.
17. Pradier C, Bentz L, Spire B, *et al.* Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clinical Trials* 2003;4:121-31.
18. Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to antiretroviral and pneumocystis prophylaxis in HIV disease. *J AIDS* 1998;18:117-25.

19. Haubrich R, Little S, Currier J, and the California Collaborative Treatment Group. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999;13:1099-107.
20. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J AIDS* 2000;23:386-95.
21. Tuldra A, Ferrer M, Fumaz C, *et al.* Monitoring adherence to HIV therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:1376.
22. Liu H, Golin C, Miller LG, *et al.* A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001;134:968-77.
23. Liu H, Golin CE, Miller LG, *et al.* A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. [comment][erratum appears in]. *Ann Intern Med* 2002;136:175.
24. Murri RA, Gallicano, K, *et al.* Patient-reported non adherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J AIDS* 2000;24:123-8.
25. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, *et al.* The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *J AIDS* 2001;28:232-9.
26. Miller LG, Hays RD. Adherence to combination antiretroviral therapy: synthesis of the literature and clinical implications. *AIDS Reader* 2000;10:177-85.
27. Le Moing V, Chêne G, Carrieri M, and the Aproco Study Group. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *J AIDS* 2002;16:21-29.
28. Raboud J, Rae S, Woods R, Harris M, Montaner J. The INCAS and AVANTI Study Groups. Consecutive rebounds in plasma viral load are associated with virological failure at 52 weeks among HIV-infected patients. *AIDS* 2002;16:1627-32.

## Artículo original

# Tamiz de glucosa en embarazadas. Comparación de la carga tradicional contra la dieta

José Humberto Martínez Collado,\* Francisco J. Alvarado Gay,\*\* José Antonio Danel Beltrán,\* Epigmenio González Martínez\*\*\*

### Resumen

**Antecedentes:** la diabetes mellitus gestacional es causa de complicaciones en 1 al 5% de los embarazos y de aumento de la morbilidad y mortalidad materno-fetal en forma importante. Se han diseñado varias formas de detección oportuna de la diabetes mellitus gestacional, entre las que se incluye el uso de una carga de 50 gramos de glucosa y la determinación de la glucemia venosa una hora después. Se toma como umbral 140 mg/dL para realizar estudios posteriores.

**Objetivo:** comparar la tolerancia a una dieta de carbohidratos, proteínas y grasas que incluye 50 gramos de glucosa, con la carga tradicional de 50 gramos de glucosa en solución en mujeres embarazadas.

**Material y métodos:** en el presente estudio participaron 30 pacientes embarazadas entre las 24 y 28 semanas de gestación, se dividieron al azar en dos grupos. El primero recibió 50 gramos con carga de glucosa tradicional y el segundo ingirió una mezcla de carbohidratos, proteínas y grasas que incluyeron también 50 gramos de glucosa. A la hora se determinó la glucemia venosa.

**Resultados:** del primer grupo, 12 de las 15 pacientes tuvieron algún tipo de intolerancia a la solución, entre las que se incluyen: náusea, vómito, cefalea, diarrea y mareo. Del segundo grupo sólo 1 de las 15 pacientes cursó con náuseas. Del primer grupo se detectaron tres pacientes con glucemia mayor a 140 mg/dL, idóneas para realizarles una curva de tolerancia a la glucosa para el diagnóstico definitivo. En el segundo grupo no se identificó ninguna paciente con cifras superiores al umbral de 140 mg/dL.

**Conclusiones:** se comprobó que la dieta de carbohidratos, proteínas y grasas que incluye 50 gramos de glucosa es mejor tolerada que la carga tradicional de 50 gramos de glucosa en solución.

**Palabras clave:** diabetes mellitus gestacional, glucosa, embarazo.

### Introducción

La diabetes mellitus gestacional es la intolerancia a los carbohidratos que se detecta por primera vez durante el embarazo, independientemente que se requiera insulina o no y de que persista después del parto.<sup>1,2</sup> Esta definición

### Abstract

**Background:** Gestational diabetes mellitus complicates approximately 1 to 5% of all pregnancies and increases perinatal mortality. Several ways of timely detection of gestational diabetes mellitus have been designed, among which measuring the plasma or serum glucose concentration 1 h after a 50 g oral glucose load (glucose challenge test [GCTD]) is the most used. For later studies a 14 mg/dL threshold is used.

**Objective:** To compare the tolerance to a carbohydrate, proteins and fats mixture including 50 g of glucose, to the traditional glucose load in pregnant women.

**Material and methods:** In the present study 30 pregnant women at 24 to 28 week's gestation participated; patients were randomly assigned to consume: a) 50 g of traditional glucose load, or b) a carbohydrate, proteins and fats mixture, which also included 50 g of glucose. Serum glucose was determined 1 hour later.

**Results:** From the first group, 12 of 15 patient presented side effects: nausea, vomit, migraine, diarrhea and sickness. From the second group, only 1 of the 15 patients suffered from nausea. From the first group 3 patients with glucose over 140 mg/dL were detected and are candidates to 100 g 3 hour glucose tolerance test; whereas from the second group no patient was detected with glucose over 140 mg/dL.

**Conclusions:** Patients report fewer side effects after carbohydrate, proteins and fats mixture than after the traditional load of 50 g of glucose in solution.

**Key words:** gestational diabetes mellitus, glucose, pregnancy.

incluye la posibilidad de que la intolerancia a los carbohidratos fuera previa pero no diagnosticada antes de la concepción y permite su reclasificación como diabetes a intolerancia a la glucosa si persiste después del parto.<sup>3</sup> En uno de cada doscientos embarazos se detecta diabetes sa-

carina pregestacional y, además, entre 1 y 5% de las embarazadas cursa con diabetes gestacional.<sup>3,4</sup> En el embarazo hay efectos diabetógenos por tres vías: resistencia a la insulina, aumento de la lipólisis y cambios en la gluconeogénesis.<sup>2,5</sup>

La diabetes mellitus gestacional es un trastorno heterogéneo en el que hay resistencia a la insulina determinada genéticamente, la obesidad y la edad contribuyen a la intensidad del proceso.<sup>5</sup>

Las consecuencias de las anomalías metabólicas en la diabetes mellitus gestacional resultan en aumento de las complicaciones perinatales.<sup>3</sup> Entre los efectos de la diabetes en el embarazo se debe señalar que la gran mayoría de las mujeres con intolerancia a los carbohidratos durante la gestación no cursa con signos ni síntomas. Desafortunadamente, la intolerancia durante el embarazo resulta en aumento de la morbilidad materna y fetal. Estas pacientes tienen mayor incidencia de preeclampsia, infecciones, hemorragia posparto y partos por cesárea. Además de que las complicaciones se incrementan, se incluyen: hipoglucemia, cetoacidosis, enfermedades vasculares (retinopatía, nefropatía, cardiopatía), complicaciones tiroideas, entre otras.<sup>2,3,5</sup> El efecto del embarazo en la diabetes es la inestabilidad metabólica, por lo que se necesita vigilancia frecuente, tratamiento estricto y un ritmo de vida controlado. En las pacientes diabéticas con lesión orgánica, el embarazo puede acelerar el proceso. La compleja interacción entre un metabolismo anormal de los carbohidratos y el embarazo debe estudiarse en cada caso una vez hecho el diagnóstico. En el caso de la paciente con diabetes manifiesta, es importante que se le asesore antes de que decida embarazarse.<sup>5</sup>

Con el fin de detectar de manera oportuna la intolerancia a los carbohidratos y evitar las complicaciones diabéticas, la Asociación Americana de Diabetes sugiere que se debe realizar el tamiz de glucosa en todas las mujeres embara-

das con edad gestacional de 24 a 28 semanas.<sup>3,4</sup> La prueba de detección consiste en la administración oral de 50 gramos de glucosa y toma de muestra de sangre una hora después para determinar la glucosa en plasma. Si la cifra es mayor de 140 mg/dL se considera positiva y debe realizarse la prueba de la curva de tolerancia a la glucosa para confirmar el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.<sup>3</sup> La sensibilidad de la prueba de detección es del 80% con una especificidad del 90%.<sup>3</sup> Debido a que con la carga de 50 gramos de glucosa oral las pacientes sufren efectos adversos, como: náusea, vómito e intolerancia se han ideado otro tipo de dietas que contengan también los 50 gramos de glucosa,<sup>6-8</sup> entre ellas está una mezcla de carbohidratos, grasas y proteínas que constituyen una dieta normal; sin embargo, los estudios han sido limitados por lo que se considera que se debe realizar más investigación.<sup>3,5</sup>

### Objetivos

Determinar si una mezcla de carbohidratos, proteínas y grasas con 50 gramos de glucosa es mejor tolerada que la carga tradicional de glucosa en solución, para realizar el tamiz de glucosa a las pacientes embarazadas. Comparar los resultados entre las dos preparaciones de glucosa.

### Material y métodos

En la consulta externa y el área de hospitalización de embarazo de alto riesgo del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo, descriptivo, comparativo y abierto en el que se incluyeron 30 pacientes embarazadas con edad gestacional entre las semanas 24 y 28. Se dividieron en dos grupos, cada uno de 15 pacientes. El primer grupo recibió 50 gramos de glucosa en solución por vía oral, el segundo grupo, una dieta con carbohidratos, proteínas y grasas que incluía también 50 gramos de glucosa. A la hora se tomó una muestra sanguínea y se determinó la glucemia venosa. Se tomó como umbral 140 mg/dL para la realización de más pruebas confirmatorias.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes vistas en la consulta externa y hospitalización de embarazo de alto riesgo, con gestación entre las semanas 24 y 28. Los criterios de exclusión utilizados fueron: todas aquellas pacientes con diabetes mellitus o diabetes gestacional diagnosticada previamente o bien pacientes con tratamiento con esteroides y tocolíticos. Como criterio de eliminación se determinó: la pérdida gestacional. Se utilizó una cédula de re-

\* Residente de cuarto año de ginecología.

\*\* Ginecoobstetra.

\*\*\* Ginecoobstetra, perinatólogo.  
Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. José Humberto Martínez C. Servicio de ginecología, Hospital Regional 1° de Octubre. Av. Instituto Politécnico Nacional núm. 1669, Col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.

Recibido: abril, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

colección de datos donde se incluyó: nombre, edad, ocupación, escolaridad, peso y los antecedentes ginecoobstétricos, de familiares diabéticos, de malformaciones congénitas, de diabetes gestacional en embarazos previos y la glucemia basal. En la misma cédula se incluyó a qué grupo se asignó, si toleró la dieta o la solución, así como el resultado de la glucemia venosa a la hora. Los recursos utilizados fueron los del hospital (laboratorios y consultorio).

### Resultados

De las 30 pacientes estudiadas, se observó que 13 (43.3%) sufrieron intolerancia a la glucosa; 12 (40%) correspondieron a pacientes que ingirieron glucosa en solución, y una (3.3%) del grupo que recibió glucosa en la dieta. Del primer grupo que recibió carga tradicional de glucosa en solución se observó que 12 (80%) de 15 pacientes sufrieron algún tipo de intolerancia, entre las que se incluye: náusea, mareo, vómito, cefalea y diarrea. Del segundo grupo que recibió dieta, también con 50 gramos de glucosa, sólo una (7%) de 15 pacientes cursó con náusea sin llegar al vómito. Se detectaron 3 (10%) de las 30 pacientes con cifras superiores a 140 mg/dL, todas las del grupo que recibió la carga tradicional de glucosa en solución.

### Conclusiones

La diabetes mellitus gestacional es causa de complicación del 1 al 5% de los embarazos y de aumento de la morbilidad y mortalidad maternofetal. La detección oportuna de este padecimiento repercutirá en una notable disminución de las complicaciones. Se han diseñado varias formas de detección, entre las que se incluyen: la dieta de glucosa y la determinación de glucemia venosa al cabo de una hora. El uso de una dieta parecida a la normal de carbohidratos,

proteínas y grasas que contenga 50 gramos de glucosa es mejor tolerada que la carga tradicional de 50 gramos de glucosa en solución. Tres pacientes del grupo con glucosa en solución tuvieron concentraciones de glucemia superiores a 140 mg/dL por lo que se les consideró aptas para la prueba de curva de tolerancia a la glucosa para el diagnóstico definitivo. Se considera que debe utilizarse en forma indiscriminada el tamiz de glucosa en población abierta para la detección oportuna de diabetes mellitus gestacional, y en las pacientes cuya glucemia a la hora sea mayor de 140 mg/dL deberá realizarse una prueba de curva de tolerancia a la glucosa para tener el diagnóstico definitivo.

### REFERENCIAS

1. Fiorrelli. Complicaciones médicas en el embarazo. 1ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998; pp:155-75.
2. Cunningham, MacDonald, Gant, Leveno, Gilstrap. Williams. Obstetricia. 4ª ed. Barcelona: Masson, 1998; pp: 1181-91.
3. Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. Diabetes durante el embarazo. Núm. 1; pp:96.
4. Young C, Kuehl TJ, Sulak PJ, Allen SR. Gestational diabetes screening in subsequent pregnancies of healthy patients. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(5):1024-6.
5. Arias. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. 1ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996; pp:284-303.
6. Lamar ME, Kuehl TJ, Cooney AT, Gayle U, Holleman S, Allen SR. Jelly beans as an alternative to a fifty-gram beverage for gestational diabetes screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5 pt 1):1154-7.
7. Nahum GG. Correlation between 1-hour-50-gram glucose screening test value successive pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001;97(4 Suppl 1):S39-S40.
8. Sushan A, Samueloff A. Correlation between fasting glucose in the first trimester and glucose challenge test in the second. *Obstet Gynecol* 1998;91(4):596-9.
9. Ecker JL, Mascola MA, Riley LE. Gestational diabetes. *N Engl J Med* 2000;23:342(12).

## Artículo original

# Estado posprandial y riesgo de enfermedad cardiovascular. Declaratoria de posición\*

Grupo Mexicano de Consenso para el Estudio del Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina

### Coordinador general

Dr. Antonio González Chávez

### Miembros

Doctores: Elvira G. Alexanderson Rosas, Ricardo Alvarado Ruiz, Sara Arellano Montaña, Ana R. Becerra Pérez, Ernesto Germán Carmona Muñoz, Juan José Espinosa Reynoso, David González Bárcena, José Guadalajara Boo, Juan Carlos Necochea Alva, Fernando J. Lavalle González, Jesús Ríos González, Jaime Camacho Aguilera, Fabiana K. Carmona Solís, Ma. Inés A. Cerezo Goiz, Miguel Escalante Pulido, Carlos Fernández Barros, Héctor García Alcalá, Manuel González Ortiz, Fernando Guerrero Romero, Héctor Hernández y Hernández, Agustín Lara Esqueda, Ma. Elena Medrano Ortiz de Zárate, Ricardo Quibrera Infante, Joel Rodríguez Saldaña, Rafael Violante, Margarita Torres Tamayo, Oscar Velásquez Monroy.

### Introducción

Las enfermedades cardiovasculares por aterosclerosis ocupan los primeros lugares de morbilidad y mortalidad en la población mexicana. El riesgo se incrementa en personas con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa, en las que representa la principal causa de muerte. Los resultados de estudios clínicos recientes han demostrado que es posible modificar la historia natural de las complicaciones microvasculares, como: la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, a través del control metabólico de la glucemia. Por lo que respecta a las complicaciones macrovasculares, se han identificado varios factores modificables:

a) *Hiper glucemia*. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de enfermedad coronaria en personas con diabetes es igual que en las personas sin

diabetes que han sufrido episodios previos de enfermedad coronaria. Incluso, se ha planteado la hipótesis de que la diabetes es, en sí, una enfermedad cardiovascular con hiper glucemia como manifestación tardía.<sup>1</sup>

b) *Síndrome metabólico*. La mayoría de las personas con diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa tienen obesidad central, hipertensión arterial y dislipidemia y reúnen los criterios diagnósticos de síndrome metabólico establecidos en el NCEP ATP III.<sup>2</sup> Además, la resistencia a la insulina constituye uno de los factores decisivos para la aparición de estas alteraciones del metabolismo de la glucosa, coexiste en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 y prácticamente en todas las personas con intolerancia a la glucosa. Se ha demostrado que la incidencia de complicaciones cardiovasculares es mayor en el grupo de sujetos con síndrome metabólico.

c) *Hiper glucemia posprandial*. En los últimos años se han publicado los resultados de estudios epidemiológicos realizados en diversas poblaciones que muestran una relación constante entre la hiper glucemia posprandial y el mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, mientras que el riesgo relacionado con la hiper glucemia en ayunas parece ser menor. Está demostrado que un alto porcentaje de los pacientes con glucemia preprandial normal, pero con hiper glucemia posprandial, está en mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria.

\* Trabajo apoyado mediante una beca para educación por Bayer-Investigación.

Aval académico: Asociación de Medicina Interna de México AC, Asociación Latinoamericana de Diabetes, Asociación Nacional de Cardiólogos de México AC, Federación Mexicana de Diabetes, Sociedad Mexicana de Cardiología, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Programa de Salud del Adulto y el Anciano, Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades, Secretaría de Salud.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Puesto que la hiperglucemia posprandial aumenta de manera independiente el riesgo relativo de enfermedad coronaria, se plantea que en personas con hiperglucemia, incluso las concentraciones séricas de glucosa menores a las que se consideran diagnósticas de diabetes, constituyen factores que participan en la formación de síndromes vasculares. Por tal motivo, diversas asociaciones recomiendan que la prevención primaria de la aterosclerosis coronaria se inicie en la etapa de intolerancia a la glucosa.

La hiperglucemia en ayunas y posprandial, la dislipidemia y la hipertensión arterial se relacionan con procesos inflamatorios, oxidativos y de hipercoagulabilidad que producen disfunción endotelial y contribuyen a la formación de placas vulnerables con alto riesgo de rotura. La investigación experimental y los estudios clínicos han demostrado que estos fenómenos se pueden modificar con diferentes estrategias: 1) tratamiento de la hipertensión arterial con inhibidores de la ECA o con bloqueadores de los receptores de angiotensina II; 2) control de la dislipidemia por medio de estatinas; 3) control de la glucemia, incluidos los cambios en el estilo de vida, como nutrición y ejercicio, y el tratamiento farmacológico con acarbose, metformina o tiazolidinedionas.

Con base en lo anterior, se revisaron las pruebas actuales para integrar una guía de evaluación y manejo de la hiperglucemia posprandial, y promover las medidas de prevención cardiovascular y metabólicas necesarias. En su desarrollo participaron 28 médicos especialistas en medicina interna, endocrinología, metabolismo y cardiología, con el propósito de contestar tres preguntas básicas:

### **1. ¿Cómo se define el estado posprandial y qué estados clínicos se relacionan con la hiperglucemia posprandial?**

El estado posprandial (del latín *post-prandium*) es el periodo que sigue al consumo de alimentos; por lo tanto, la glucemia y la lipemia posprandial se refieren a la variación en las concentraciones plasmáticas de glucosa y de lípidos, respectivamente, después de las comidas. En condiciones fisiológicas, el estado posprandial se determina por una serie de adaptaciones metabólicas que se distinguen por aumento en la secreción de insulina y lipasa, así como de hormonas gastrointestinales, incluyendo el polipéptido inhibitorio gástrico (GIP) y el polipéptido semejante al glucagón (GLP-1), amilina, y por la disminución en la secreción de glucagón, lo que permite restablecer las concentraciones de glucosa y de

lípidos a cifras preprandiales o de ayuno. La duración del periodo posprandial depende de la composición de los alimentos ingeridos: de dos a tres horas, en el caso de alimentos con alto contenido de hidratos de carbono, y mayor de 6 a 10 horas cuando se consumen alimentos con alto contenido de grasas.<sup>3</sup>

En condiciones fisiológicas, y después de 8 a 10 horas de ayuno, las cifras de glucemia suelen ser de 70 a 109 mg/dL; la concentración de ácidos grasos libres se encuentra entre 300 y 400 mmol/L y la de triglicéridos es menor a 150 mg/dL. La glucemia comienza a elevarse 10 minutos después del consumo de alimentos, como resultado de la absorción de hidratos de carbono y de la producción endógena de glucosa. La magnitud y duración de la concentración máxima de la glucemia plasmática depende de diversos factores, incluidos: horario, cantidad y composición de la mezcla de los alimentos, absorción de hidratos de carbono, secreción endógena de glucosa, de hormonas gastrointestinales e insulina, y de la sensibilidad de los tejidos que reaccionan a la acción de la insulina. En condiciones normales, la concentración sérica de glucosa plasmática vuelve a las concentraciones preprandiales dos o tres horas después de iniciar la ingestión de alimentos; a pesar de que la absorción de hidratos de carbono complejos puede prolongarse incluso cinco o seis horas.<sup>4</sup>

La tolerancia a la glucosa normal depende de la adecuada secreción y respuesta de la insulina y de la apropiada supresión de la producción de glucosa hepática después de una carga de carbohidratos. Así en ausencia de esta respuesta hormonal normal al consumo de alimentos, se favorece un estado anormal que se distingue por hiperglucemia posprandial.

La hiperglucemia y la hiperlipidemia posprandiales son alteraciones metabólicas que reflejan una modificación del estado posprandial en personas con diferentes grados de intolerancia a la glucosa, familiares de pacientes diabéticos tipo 2, así como en individuos con otros factores de riesgo cardiovascular que forman parte del síndrome metabólico, tales como la hipertensión arterial y la obesidad.

Los individuos con intolerancia a la glucosa, considerada desde hace muchos años como un clásico estado "pre-diabético", tienen deterioro en la respuesta de primera fase de secreción de insulina a la carga intravenosa de glucosa, una falta de secreción pulsátil y de la acción de la insulina, lo cual ocurre inicialmente en el músculo. Todos estos defectos conducen a la hiperglucemia, que se manifiesta temprana-

namente como alteración de la glucemia de ayuno y/o como hiperglucemia posprandial.<sup>5,6</sup>

En los pacientes con diabetes tipo 2, el pico de insulina se encuentra retardado y en cantidad insuficiente para el control adecuado de la glucosa posprandial, que en estos casos es más elevada y requiere más tiempo para retornar a sus cifras preprandiales, sobre todo después de la ingestión de una comida abundante, por lo que estos pacientes pasan la mayor parte del día en un estado anormal que se distingue por hiperglucemia de ayuno y posprandial.<sup>5,7</sup>

La hiperglucemia posprandial puede determinarse midiendo la concentración de glucosa dos horas después de una carga de 75 g de dextrosa, en el caso de los sujetos sin diabetes, o posterior a un alimento de prueba, en los diabéticos. Los valores que se consideran normales son inferiores a 140 mg/dL, la concentración de glucosa mayor de 140 y menor de 200 mg/dL permite realizar el diagnóstico de intolerancia a la glucosa, mientras que las cifras mayores de 200 mg/dL indican diabetes mellitus. Es importante hacer notar que, en caso de que se llegara a utilizar el alimento de prueba en sujetos sin diabetes, el diagnóstico deberá corroborarse con la realización de una curva de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75 g de dextrosa.<sup>3</sup>

En los pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, por su asociación con el resto de factores de riesgo cardiovascular que agrupan al síndrome metabólico (hipertensión arterial, obesidad e hiperuricemia), será de particular importancia la evaluación de los lípidos séricos, en especial la relacionada con hipertrigliceridemia posprandial. En condiciones normales, las concentraciones plasmáticas posprandiales de triglicéridos y la conversión de VLDL a LDL son controladas por un proceso metabólico dinámico que incluye la lipasa de lipoproteína y la lipasa hepática.

La lipasa de lipoproteína convierte a los triglicéridos en ácidos grasos libres, monoglicéridos y diglicéridos, lo que permite que los tejidos periféricos la utilicen. La lipasa hepática remueve triglicéridos y fosfolípidos de los remanentes de los quilomicrones y de las VLDL, y puede aumentar la utilización de estos remanentes por el hígado.

La resistencia a la insulina que distingue a los individuos con intolerancia a la glucosa y con diabetes tipo 2 se relaciona con aumento en la producción hepática de VLDL y, en consecuencia, con hipertrigliceridemia y lipemia posprandial elevada,<sup>5</sup> además de concentraciones bajas de colesterol HDL. Por lo tanto, la concentración en ayuno de triglicéridos es un dato predictivo de hiperlipidemia

posprandial. En la resistencia a la insulina se ha propuesto que existe incremento en la producción de ácidos grasos de cadena larga en la circulación porta, lo que origina aumento en la producción hepática de apo B 100 al suprimir su degradación en el retículo endoplásmico y favorecer la secreción.<sup>8</sup> Esto explicaría el alza en la producción de VLDL. Las concentraciones bajas de colesterol HDL podrían ser causadas por intensificación en su metabolismo en estados de resistencia a la insulina y/o hipertrigliceridemia. Aún no se determina el tiempo óptimo para establecer los puntos de corte en la medición de lipoproteínas posprandiales, sobre todo porque los individuos con resistencia a la insulina y con diabetes mellitus tipo 2 tienen una lipemia posprandial muy alta.

## **2. ¿La hiperglucemia posprandial es un dato predictivo de complicaciones cardiovasculares?**

En los últimos años se han acumulado pruebas acerca del papel del estado posprandial anormal como factor contribuyente de aterosclerosis.<sup>9-16</sup>

Diversos estudios han demostrado que los valores de glucosa dos horas después de una carga de 75 g de dextrosa, o posterior a un alimento de prueba, son un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular en personas con intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.

La elevada prevalencia de enfermedad coronaria al momento del diagnóstico en personas con diabetes sugiere que el incremento en la mortalidad por esta causa no depende de la duración de la diabetes y quizá tampoco de las concentraciones de glucosa en ayuno. Diversos estudios de intervención han proporcionado pruebas indirectas de que el tratamiento que incluye el control de la glucosa posprandial reduce la incidencia de enfermedad cardiovascular (Kumamoto,<sup>17</sup> DCCT<sup>18</sup> y DIGAMI<sup>19</sup>); por el contrario, en otros estudios, como el Investigation Group Diabetes Program (UGDP),<sup>20</sup> el Veteran Affairs Cooperative (VACS)<sup>21</sup> y el UKPDS,<sup>22</sup> el control metabólico se limitó a incluir sólo la glucosa en ayuno y la HbA1c.

En estudios realizados hace poco se demostró que la glucosa posprandial es un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular.

1. El estudio de intervención de diabetes (DIS),<sup>23</sup> que es un estudio multicéntrico, prospectivo, basado en la población de casos recientemente detectados de diabetes tipo

2, reveló que en condiciones multivariadas, la edad, la presión arterial, el tabaquismo, el sexo masculino, las concentraciones de triglicéridos, la cifra de glucosa posprandial y el tabaquismo son factores de riesgo independientes para padecer infarto al miocardio.

Los resultados señalan que la hiperglucemia posprandial, pero no la hiperglucemia en ayuno, es un factor de riesgo independiente para infarto al miocardio y para mortalidad total.

2. En el estudio DECODE (Epidemiología de la diabetes: análisis comparativo de los criterios de diagnóstico en Europa)<sup>24,25</sup> se realizó seguimiento a más de 25 mil individuos (de los cuales sólo 1,275 eran diabéticos conocidos) durante un periodo de 7.3 años, y se demostró que en estas categorías de tolerancia anormal a la glucosa, determinadas por glucosa posprandial de dos horas (diabetes e intolerancia a la glucosa), la glucosa en ayuno no contribuye significativamente a la predicción de mortalidad.

3. El Programa Corazón, de Honolulu,<sup>26</sup> reportó que de los 2,710 americano-japoneses de sexo masculino estudiados, 602 resultaron con aterosclerosis durante un periodo de seguimiento de 20 años (1965-1985). Después de ajustar cada una de las características iniciales estimadas, se observaron asociaciones positivas significativas entre los puntos de corte de las cantidades de índice de masa corporal, presión arterial sistólica, concentraciones séricas de colesterol, de triglicéridos, de glucosa posprandial, ácido úrico, así como de tabaquismo con la de cualquier punto final de medición de aterosclerosis. Se concluyó que en los pacientes diabéticos tipo 2, la hiperglucemia posprandial es un factor de riesgo independiente para morbilidad y mortalidad cardiovascular.

En otros estudios, como el Chicago Heart Association Detection Project in Industry,<sup>27</sup> el Rancho Bernardo Study,<sup>28</sup> Fiji y Nauru Islands Study,<sup>29</sup> también se demostró que en los pacientes diabéticos tipo 2 la hiperglucemia posprandial es un factor de riesgo independiente para morbilidad y mortalidad cardiovascular.

La relación entre hiperglucemia posprandial y enfermedad cardiovascular ha sido extensamente investigada en individuos con intolerancia a la glucosa.<sup>15,30-34</sup>

De acuerdo con Haffner y colaboradores, la intolerancia a la glucosa puede tener tres causas: 1) disminución de la secreción de insulina con hipoinsulinemia y sensibilidad normal a la glucosa, 2) resistencia a la insulina con hiperinsulinemia o, la más común, 3) una combinación de ambas alteraciones. La incidencia de conversión de la into-

lerancia a la glucosa a diabetes mellitus en un plazo de siete años sería de 6, 11 y 31% para cada uno de los subgrupos de intolerancia a la glucosa, respectivamente. En otras palabras, el sujeto con resistencia a la insulina e hiposecreción de la misma tiene cinco veces más probabilidades de llegar a padecer diabetes mellitus que el que tiene hiposecreción sola y casi tres veces más que aquel con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Al final de los siete años, del total que desarrolló diabetes mellitus, cerca del 75% tenían resistencia a la insulina, un tercio de ellos sola y los dos tercios restantes combinada con hiposecreción. Los sujetos con resistencia a la insulina y posteriormente diabetes mellitus tenían mayor número de componentes del síndrome metabólico (valores mayores de presión arterial sistólica, de triglicéridos y valores menores de colesterol HDL) que aquellos con hiposecreción sola y los que no tuvieron diabetes mellitus.<sup>34</sup>

De acuerdo con este y otros estudios, la mayoría de los pacientes con intolerancia a la glucosa tiene resistencia a la insulina y, por lo tanto, mayor probabilidad de sufrir síndrome metabólico, según los criterios diagnósticos de la OMS; con el subsecuente aumento incluso de tres veces del riesgo de tener enfermedad arterial coronaria o enfermedad vascular cerebral, y hasta 12 veces el riesgo de muerte cardiovascular. Una característica importante de la resistencia a la insulina, además de que se acompaña de intolerancia a la glucosa, es que se asocia con obesidad, hipertensión arterial, inflamación vascular y dislipidemia, factores que favorecen que las lesiones tempranas de la aterosclerosis se formen mucho antes de que se establezca la diabetes mellitus.

El estudio sobre salud cardiovascular realizado en sujetos mayores de 65 años y con seguimiento de seis años, demostró que la intolerancia a la glucosa se vincula con mayor riesgo cardiovascular que el estado de normoglucemia. En individuos sin enfermedad cardiovascular la intolerancia a la glucosa aumentó el riesgo de muerte de origen cardiovascular 1.3 veces, con respecto a las personas con tolerancia normal. Cuando hay enfermedad aterosclerótica subclínica, el riesgo aumenta 2.3 veces y en personas con enfermedad aterosclerótica clínica fue de hasta 3.5 veces, lo que indica que la intolerancia a la glucosa aumenta el riesgo de muerte de origen cardiovascular, independientemente de que exista o no enfermedad aterosclerótica.

El estudio DECODE<sup>25</sup> mostró que la relación entre la glucemia plasmática de dos horas de una prueba de toleran-

cia oral a la glucosa (PTOG) y la enfermedad arterial coronaria es directa y lineal, ya que la prevalencia de enfermedad arterial coronaria aumenta constantemente a partir de valores de glucemia a las dos horas >110 mg/dL, lo que se considera normal. Cabría esperar que por encima de los 140 mg/dL de glucemia de dos horas después de las pruebas de tolerancia oral a la glucosa el riesgo fuera claramente mayor que con cifras inferiores, pero no fue así. Si otros estudios confirman este hallazgo, se debería revisar el criterio para definir la intolerancia a la glucosa en función de la PTOG, pues estos resultados harían pensar que ese es el umbral apropiado o, por lo menos, que lo es para personas con otros rasgos del síndrome metabólico.

Todos estos hallazgos sugieren que el riesgo cardiovascular empieza en el estado prediabético de intolerancia a la glucosa y que no parece existir un umbral para su desarrollo, ya que en otros estudios se ha demostrado que el riesgo cardiovascular se incrementa continuamente<sup>35,36</sup> con concentraciones de glucosa plasmática mayores de 75 mg/dL, y/o con resistencia a la insulina que puede aparecer, incluso en estadios muy tempranos de la evolución natural de la diabetes mellitus.<sup>37</sup> Estos factores constituyen una de las bases para explicar por qué el riesgo de enfermedad cardiovascular al momento del diagnóstico en diabetes tipo 2 no se relaciona con la duración de la diabetes en la mayoría de los casos. En este contexto, los estudios recientes han demostrado que la hiperglucemia posprandial moderada (148-199 mg/dL) no sólo es más predictiva de aterosclerosis que la glucosa en ayuno, sino que también puede tener efectos adversos directos sobre el endotelio.<sup>38,39</sup>

En el estudio Hoorn<sup>40</sup> se indicó, mediante análisis multivariado, que la HbA1c y la glucosa posprandial de dos horas son factores de riesgo independientes para estenosis de la arteria carótida. También, que la glucosa posprandial de dos horas, y en menor grado los valores de HbA1c, se relacionan con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y global en la población general sin diabetes conocida.

En otra parte de este estudio se observó que sólo las concentraciones de glucosa posprandial de dos horas y las cifras de proinsulina, y no los factores de riesgo cardiovascular, fueron el factor determinante de la disfunción de las células  $\beta$  y su conversión a diabetes.

A pesar de estas pruebas, la American Heart Association (AHA) sólo considera como factores de riesgo mayor para aterosclerosis al tabaquismo, la hipertensión arterial, la elevación del colesterol total y la reducción del colesterol

HDL; en 1999 incluyó a la diabetes mellitus como factor de riesgo causal y mayor;<sup>41</sup> sin embargo, no clasificó a la intolerancia a la glucosa que precede por años al establecimiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la consideró sólo como un factor predisponente.

### **3. ¿En qué condiciones clínicas debe medirse y cómo debe tratarse la hiperglucemia posprandial?**

#### **Para diagnóstico**

La OMS y la Asociación Americana de Diabetes han considerado determinar el valor de la glucosa plasmática dos horas después de la ingestión de 75 g de glucosa oral para establecer el diagnóstico de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus.

La mayor utilidad diagnóstica de esta medición se da en las siguientes condiciones:

1. Individuos con marcadores tempranos de diabetes mellitus: antecedentes familiares de diabetes, inactividad física, sobrepeso u obesidad.
2. Pacientes seniles, cuando existen otros factores de riesgo y su glucosa en ayuno es normal.
3. Pacientes con factores de riesgo u otras manifestaciones del síndrome metabólico: dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial.

#### **Para control metabólico**

La medición de la glucosa dos horas después de una comida, en especial de la principal, tiene una aplicación práctica en el control metabólico de los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, debido a que proporciona una razonable valoración de la hiperglucemia posprandial. Por ello, para la evaluación integral del estado metabólico del paciente diabético, se recomienda su utilización en conjunto con la determinación de glucosa en ayuno y HbA1c.

Se aconseja, en general, que a todo paciente con diabetes mellitus se le determine la glucosa posprandial como parte del seguimiento de su control metabólico, cuando menos cada tres meses, y si ello no fuera posible, se sugiere su determinación al menos en las siguientes situaciones:

1. Pacientes que han alcanzado su meta de control metabólico de glucosa en ayunas, pero cuya hemoglobina A1c está elevada.
2. Pacientes en quienes la hiperglucemia posprandial se convierte en una meta específica de control para dosificar

los medicamentos o confirmar la respuesta a esa intervención.

3. Para evaluar los efectos en los cambios de nutrición o de patrones de ejercicio.

4. Pacientes con hipoglucemia en el periodo posprandial.

5. Mujeres con diabetes gestacional, ya que es el único padecimiento que hasta la fecha ha demostrado la utilidad del monitoreo de la glucemia posprandial al disminuir la cantidad de operaciones cesáreas por desproporción cefalopélvica, macrosomía e hipoglucemia neonatal.

La determinación de la glucemia posprandial es especialmente útil en los individuos con características del síndrome metabólico, en quienes se quiera demostrar alguna anormalidad del metabolismo de la glucosa.

### ¿Debe tratarse la intolerancia a la glucosa?

En la actualidad existe acuerdo unánime en cuanto a que la intolerancia a la glucosa debe identificarse y tratarse para prevenir o retardar la aparición de diabetes tipo 2.

Las opciones terapéuticas generales para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa para prevenir la diabetes tipo 2 son:

#### **No farmacológicas**

En dos estudios antiguos ya se había propuesto que los cambios en el estilo de vida podrían prevenir o retrasar la aparición de diabetes;<sup>42,43</sup> en años recientes aparecieron, además, los resultados de cuatro estudios que confirman lo anterior: en el Estudio de Prevención de Diabetes (DPS),<sup>44</sup> realizado en Finlandia, participaron 522 sujetos obesos (IMC promedio de 31 kg/m<sup>2</sup>) con intolerancia a la glucosa, los cuales se asignaron al azar para recibir orientación sobre nutrición y ejercicio (grupo control) o instrucción individualizada intensiva sobre reducción de peso, consumo de alimentos y guías sobre actividad física (grupo de intervención). Después de un seguimiento promedio de 3.2 años, se observó una reducción del 58% en la incidencia de diabetes en el grupo intervenido. También se encontró una correlación estrecha entre la capacidad de detener la progresión de diabetes y el grado con el cual los sujetos fueron capaces de alcanzar 4 ó más de las siguientes metas recomendadas: perder, por lo menos, 5% del peso corporal, reducir el consumo de grasas a menos del 30% del total de calorías; disminuir el consumo de grasas saturadas a menos del 10% de las calorías; aumentar el consumo de fibra dietética a más de 15 g/

1,000 kcal y realizar 150 minutos de ejercicio por semana.

El que los cambios en el estilo de vida a través de modificaciones en la dieta y el ejercicio puedan retrasar la aparición de diabetes, es de particular interés en nuestra población, dado el consumo abundante de alimentos y bebidas azucaradas (sodas, refrescos, jugos, etc.) y de otro tipo de carbohidratos simples; esto implica un enorme esfuerzo educativo sobre la población.

El hecho de que sólo 50% de los pacientes del grupo de cambio en el estilo de vida hayan alcanzado la meta de una reducción del 5% de su peso y que sólo 74% hayan mantenido al menos 150 minutos por semana de actividad física moderada, hace pensar en la necesidad de una intervención farmacológica simultánea. Sin embargo, habrá que tener en cuenta que el tratamiento con insulino-sensibilizadores reduce el riesgo de tener diabetes mellitus en 3.2 casos por 100 personas/año, o que 14 pacientes requerirán tres años de tratamiento para prevenir un caso de diabetes mellitus.<sup>45</sup> Lo anterior pone de manifiesto el porqué del elevado costo del tratamiento farmacológico.

#### **Farmacológicas**

En el Diabetes Prevention Program (DPP), los 3,234 sujetos estudiados fueron un poco más jóvenes (51 años) y más obesos (IMC aprox. 34 kg/m<sup>2</sup>) que los pacientes del estudio finlandés, pero con las mismas concentraciones de glucosa diagnósticas de intolerancia a la glucosa. Los pacientes se asignaron al azar a uno de los tres grupos de intervención, que incluían un grupo de nutrición y ejercicio intensivo (cambio en el estilo de vida), otro de intervención farmacológica con metformina, y uno que recibió placebo. En estos dos últimos grupos se aplicaron recomendaciones de dieta y ejercicio convencional.

Después de un periodo de seguimiento de 2.8 años (rango 1.8 a 4.6 años), se observó una reducción relativa del 58% de progresión a diabetes en el grupo de cambio en el estilo de vida y 31% de reducción relativa en el de metformina, comparado con el grupo placebo. El impacto fue más importante en el grupo de 25 a 40 años y en los que tenían un índice de masa corporal mayor de 36 kg/m<sup>2</sup>. La dosis utilizada de metformina fue, en promedio, de 850 mg dos veces al día.

En el estudio TRIPOD<sup>47</sup> (Troglitazone in Prevention of Diabetes Study), 235 mujeres hispanicas con antecedentes de diabetes gestacional se asignaron al azar para recibir placebo o troglitazona. Después de un seguimiento promedio de 30 meses, la incidencia anual de diabetes entre los

dos grupos fue de 12.3 y 5.4%. El tratamiento con troglitazona se relacionó con reducción relativa del 56% en la progresión a diabetes. Sin embargo, en el momento actual no se recomienda este fármaco, ya que fue retirado del mercado por sus efectos colaterales y porque no había pruebas de igual eficacia con respecto a otras glitazonas, como la pioglitazona y rosiglitazona.

En otro estudio, el STOP-NIDDM,<sup>48</sup> 1,429 participantes con intolerancia a la glucosa se asignaron al azar y se manejaron en forma doble-ciego para recibir un inhibidor de la alfa-glucosidasa intestinal, como la acarbosa o placebo. Los sujetos tenían, en promedio, 55 años de edad, IMC de 31 kg/m<sup>2</sup> y un promedio de glucosa posprandial de 194 mg/dL. Después de un periodo de seguimiento de 3.3 años se observó 25% de reducción del riesgo relativo en la progresión a diabetes basado en una PTGO en el grupo acarbosa, independientemente de la edad y del índice de masa corporal.

Con base en estas pruebas, el grupo de consenso está de acuerdo en que la intervención terapéutica en los individuos con intolerancia a la glucosa está justificada, que la modificación del estilo de vida debe considerarse como la primera y principal opción terapéutica, y que el tratamiento combinado con metformin y/o acarbosa quizá podría incrementar la posibilidad de éxito de prevención cuando los individuos fallan en lograr las metas de modificación de estilo de vida, aunque en la práctica clínica diaria esta opción aún está limitada, pero es muy posible que en un futuro próximo, al evaluar el costo-beneficio, se tomará la determinación de dar tratamiento farmacológico a todo individuo con intolerancia a la glucosa.

De acuerdo con las pruebas, a los individuos con intolerancia a la glucosa debería también tratarseles para prevenir el incremento de la enfermedad cardiovascular; es decir, disminuir o controlar otros factores, como el tabaquismo, la obesidad o el sobrepeso, la dislipidemia, etc. Sin embargo, aunque aún no hay suficientes estudios que hayan sido específicamente designados para determinar la efectividad de tratar la intolerancia a la glucosa para su prevención, en el estudio STOP-NIDDM, un objetivo secundario fue demostrar si la acarbosa también podría prevenir o retardar el desarrollo de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, en una población de estudio con todas las características del síndrome metabólico, en donde todos los individuos tenían intolerancia a la glucosa, 79.5% eran obesos, 82% tenían una circunferencia de la cintura

mayor de 90 cm, 43.5% padecían hipertensión arterial, 70.2% tenían hiperlipidemia y 72% hiperinsulinemia, y en donde en los primeros resultados se demostró la disminución en el desarrollo de hipertensión arterial del 34% ( $p = 0.0059$ ), de infarto del miocardio del 91% ( $p = 0.0109$ ), y de cualquier episodio cardiovascular del 49% ( $p < 0.050$ ).<sup>49,50</sup>

El STOP-NIDDM representa la primera intervención prospectiva que confirma la relación entre la hiperglucemia posprandial y el desarrollo de enfermedad cardiovascular, y en donde la acarbosa, al disminuir la hiperglucemia posprandial, logró reducir este riesgo.

Otros estudios iniciados con este propósito son el estudio DREAM (Ramipril+ Rosiglitazona) y el Estudio Navigator (Valsartan+ Nateglinida), de los que se espera que los fármacos prevengan el desarrollo de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular.

Si bien se requiere de los resultados de estos últimos estudios y de otros, los datos del STOP-NIDDM son alentadores debido a que sustentan el tratamiento de los sujetos con intolerancia a la glucosa para prevenir la diabetes tipo 2 y disminuir el desarrollo de una enfermedad cardiovascular, aunque en la práctica clínica aún existan limitaciones para proceder de esta manera.

### **¿Cuál es el tratamiento de la hiperglucemia posprandial en el paciente diabético tipo 2?**

Aún para el tratamiento de la hiperglucemia posprandial, la dieta y el ejercicio son los primeros pasos para alcanzar las metas de control; sin embargo, se sabe que más del 90% de los pacientes con diabetes tipo 2 no pueden mantener el control metabólico a largo plazo sólo con estas medidas<sup>51</sup> y que es necesario el tratamiento farmacológico.

Los medicamentos que específicamente se recomiendan para tratar la hiperglucemia posprandial son:

1. Los inhibidores de la alfa glucosidasa intestinal, como la acarbosa y el miglitol, que retrasan la absorción intestinal de carbohidratos y con ello disminuyen el pico posprandial de glucosa.<sup>52</sup>

Es importante aclarar que cuando se prescriban estos fármacos deben tomarse con el primer bocado y empezar con dosis bajas e incrementarlas gradualmente para evitar sus efectos secundarios gastrointestinales, tales como diarrea, flatulencia y malestar abdominal. Los efectos disminuyen con el tiempo y están en relación con el contenido de carbohidratos de la dieta y con la dosis del fármaco.

Con acarbosa, en algunos estudios se han logrado reducciones promedio de glucosa posprandial de aproximadamente 50-60 mg/dL, cifra que difícilmente se alcanza con otros fármacos.<sup>50</sup>

2. Los nuevos secretagogos de insulina ultrarrápidos, como la repaglinida y la nateglinida, pueden usarse también para manejar las concentraciones de glucosa posprandial en pacientes con diabetes tipo 2 al estimular las células beta pancreáticas, recuperando la primera fase de liberación de insulina, la cual está típicamente perdida o abolida en etapas tempranas de la enfermedad.<sup>73</sup> Su administración produce un perfil de secreción de insulina que simula al que se observa en las personas sanas, y lo interesante es que funciona sólo en presencia de glucosa. En diversos estudios se ha demostrado que proporciona un control glucémico igual o superior al de las sulfonilureas, con menor riesgo de hipoglucemia y aumento de peso.<sup>51,53-56</sup>

3. Lispro es una insulina de acción ultra-rápida, que también puede utilizarse para el manejo de la hiperglucemia posprandial, debido a que tiene un inicio de acción más rápido y una vida media más corta que la insulina regular humana. Su potencia es equivalente a esta insulina, pero hay menos hipoglucemias y se administra sólo 10 a 15 minutos antes de los alimentos.<sup>56</sup>

Cuando la glucosa en ayuno y/o HbA1c fueron los objetivos del control en estudios de pacientes con diabetes tipo 2 (el UGDP, VACSDM y UKPDS), los efectos sobre la enfermedad cardiovascular fueron mínimos; sin embargo, cuando los objetivos incluyeron, además, a la glucosa posprandial (Kumamoto y Digami), los efectos sobre la enfermedad cardiovascular fueron más favorables.

En virtud de las evidencias, este Grupo de Consenso adopta las metas terapéuticas del Grupo Europeo de Diabetes, las cuales incluyen como objetivo el control de la glucosa posprandial para lograr un control glucémico total, recomendando que los picos de glucosa posprandial

no excedan de 135 mg/dL (7.5 mmol/L), con el propósito de reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, y no deben exceder de 160 mg/dL (8.9 mmol/L) para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares.

Si de conformidad con los criterios de control del paciente diabético tipo 2, la HbA1c continúa normalmente elevada a pesar de las concentraciones de glucosa en ayuno normales, se deben determinar las cifras de glucosa posprandial, y si ésta no se encuentra en los niveles de control, este Grupo de Consenso sugiere agregar uno de los fármacos orales con mayor efecto sobre la glucosa posprandial o, en el caso de decidir combinar la sulfonilurea con insulina, se recomienda la insulina lispro.

En la práctica clínica es necesario ayudar al paciente a lograr el mejor control glucémico total con cifras de glucosa en ayuno, HbA1c y glucosa posprandial (cuadro 1) lo más cercanas a lo normal, sin incrementar el riesgo de hipoglucemia, situación que puede lograrse si los objetivos de control glucémico se adaptan a cada paciente, ajustando el tratamiento continuamente con fármacos apropiados, en combinación con un adecuado régimen de automonitoreo de glucosa dos o tres veces por día, con la correcta instrucción para el autoconocimiento del manejo de su diabetes, así como con la vigilancia y tratamiento de todos los factores de riesgo cardiovascular relacionados.<sup>57</sup>

**Cuadro 1.** Metas del control de la glucemia

<i>Parámetro</i>	<i>Riesgo microvascular</i>	<i>Riesgo macrovascular</i>
HbA1c	≤ 7.5%	< 6.5%
Glucosa de ayuno en sangre venosa mg/dL	≤ 125 mg/dL	< 110 mg/dL
Glucosa de ayuno en sangre capilar mg/dL	≤ 110 mg/dL	< 100 mg/dL
Glucosa posprandial de dos horas en la sangre venosa	≤ 160 mg/dL	< 135 mg/dL

## **Grupo Mexicano de Consenso para el Estudio del Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina**

Coordinador general:

### **Dr. Antonio González Chávez**

Especialista en medicina interna.  
Miembro de la Asociación Latinoamericana de Medicina Interna.  
Fellow of American College of Physicians.  
Vicepresidente de la Asociación de Medicina Interna de México.  
Jefe de la Unidad 108 de Medicina Interna del Hospital General de México, OD, México, DF.  
Investigador de la Coordinación de los Institutos de Salud.  
Coordinador General del Grupo Mexicano de Consenso para el Estudio del Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina.  
Profesor de la Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac.

Miembros

### **Dra. Elvira G. Alexanderson Rosas**

Especialista en medicina interna.  
Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, AC y de la Asociación Latinoamericana de Medicina Interna.  
Fellow of American College of Physicians.  
Médica Adjunta del Servicio de Medicina Interna de la Unidad 108 del Hospital General de México, OD, México, DF.

### **Dr. Ricardo Alvarado Ruiz**

Especialista en cardiología.  
Miembro de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México.  
Jefe de la Unidad Coronaria del Hospital General de Durango, Durango.

### **Dra. Sara Arellano Montaño**

Especialista en endocrinología.  
Jefa del Servicio de Endocrinología del Hospital General de México OD, México DF.  
Presidenta de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

### **Dra. Ana R. Becerra Pérez.**

Médica especialista en medicina del deporte y actividad física.  
Responsable del laboratorio de ergometría.  
Dirección de Medicina del Deporte de la Dirección General de Actividades Deportivas y Recreativas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

### **Dr. Ernesto Germán Carmona Muñoz**

Especialista en cardiología.  
Jefe de la Unidad de Investigación Cardiovascular del CUCS de la Universidad de Guadalajara, Jalisco.

### **Dr. Juan José Espinosa Reynoso**

Especialista en medicina interna.  
Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, AC.  
Presidente del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus AC, Capítulo Chiapas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

### **Dr. David González Bárcena**

Especialista en endocrinología.  
Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología AC.  
Jefe de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

### **Dr. José Guadalajara Boo**

Especialista en cardiología.  
Miembro de la Sociedad Mexicana de Cardiología.  
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, DF.

### **Dr. Juan Carlos Necochea Alva**

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF.

### **Dr. Fernando J. Lavalle González**

Especialista en endocrinología.  
Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC.  
Presidente médico de la Federación Mexicana de Diabetes AC.  
Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL.

### **Dr. Jesús Ríos González**

Especialista en endocrinología.  
Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC.  
Servicio de Endocrinología, Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **Dr. Jaime Camacho Aguilera**

Especialista en medicina interna.  
Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, AC.  
Médico de base del Servicio de Medicina Interna Unidad 108, Hospital General de México, OD. México, DF.

### **Dra. Fabiana K. Carmona Solís**

Médico especialista en medicina del deporte y actividad física.  
Atención Médica de la Dirección de Medicina del Deporte de la Dirección General de Actividades Deportivas y Recreativas de la Universidad Nacional Autónoma de México.  
Miembro del Consejo Mexicano de Medicina del Deporte.

### **Dra. Ma Inés A. Cerezo Goiz**

Médico especialista en medicina del deporte y actividad física.  
Educatora en diabetes.

### **Dr. Miguel Escalante Pulido**

Especialista en endocrinología.  
Encargado de la Unidad para Estudios Metabólicos del Hospital de Especialidades,

Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Jalisco.

**Dr. Carlos Fernández Barros**

Especialista en cardiología.

Delegado de la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones.

**Dr. Héctor García Alcalá**

Especialista en medicina interna-endocrinología.

Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, AC.

Jefe de Medicina Interna del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro, Puebla, Puebla.

**Dr. Manuel González-Ortiz**

Especialista en medicina interna

Doctor en Ciencias.

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Jalisco.

**Dr. Fernando Guerrero Romero**

Especialista en medicina interna

Encargado de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del IMSS en Durango.

Investigador Nacional Nivel I del Sistema Nacional de Investigadores.

Investigador Titular A del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Miembro del American College of Physicians, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, American Association for the Advancement of Science, y New York Academy of Sciences.

**Dr. Héctor Hernández y Hernández**

Cardiólogo certificado por el Consejo Mexicano de Cardiología.

Miembro titular de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México.

**Dr. Agustín Lara Esqueda**

Director del Programa del Adulto y del Anciano.

Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades. Secretaría de Salud.

**Dra. Ma. Elena Medrano Ortiz de Zárate**

Especialista en endocrinología.

Médica Adscrita al Servicio de Endocrinología Oncológica del Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS. México.

**Dr. Ricardo Quibrera Infante**

Especialista en endocrinología.

Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina.

Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí.

**Dr. Joel Rodríguez Saldaña**

Ex presidente médico de la Asociación Mexicana de Diabetes en la Ciudad de México.

Subdirector, Coordinación de Investigación en Servicios de Salud de Pachuca, Hidalgo.

**Dr. Rafael Violante**

Especialista en medicina interna y endocrinología.

Instituto Mexicano del Seguro Social, Tampico, Tamaulipas.

**Dra. Margarita Torres Tamayo**

Especialista en endocrinología.

Médica de base del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF.

**Dr. Oscar Velásquez Monroy**

Director General del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades, Secretaría de Salud.

**REFERENCIAS**

1. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (Atheroscleropathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. *Cardiovascular Diabetology* 2003;2: 2-11.
2. National Cholesterol Education Program. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001;285:2486-7.
3. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. Consensus Statement. *Diabetes Care* 2001;24:775-8.
4. Service F, Hall L. Effects of size, time of day and sequence of meal ingestion on carbohydrate tolerance in normal subjects. *Diabetologia* 1983;25:316-21.
5. Dinneen S, Gerich J. Carbohydrate metabolism in non-insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1992;327:707-13.
6. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. The Impaired Glucose Tolerance is a more advanced stage of alteration in the glucose metabolism than the Impaired Fasting Glucose. *J Diabetes Complications* 2001;15(1):34-37.
7. Polonsky K, Given B. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;318:1231-9.
8. Howard B. Lipoprotein metabolism en diabetes mellitus. *J.Lipid Res* 1987;28:613-28.
9. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996;347:949-50.
10. Lebovitz H. The postprandial state: managing its atherogenic potential. *Am J Cardiol* 2001;88(6a):1-3.
11. Ceriello A. The postprandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 2000;16:125-32.
12. Lehto S, Ronnemaa T. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-age patients with DMNID. *Diabetes* 1997;46:1354-9.
13. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998;15:188-93.
14. Haffner S. The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocr Rev* 1998;5:583-92.

15. Rewers M, Shetterly SM. Prevalence of coronary heart disease in subjects with normal and impaired glucose tolerance and non-insulin dependent diabetes mellitus in a Biethnic Colorado population. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 135:132-1330.
16. Zilversmit DB. Atherogenesis a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473-85.
17. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21-B29.
18. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:997-86.
19. Malmberg K for the DIGAMI Study Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-5.
20. University Group Diabetes Program. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII.
21. Evaluation of insulin therapy. Final report. *Diabetes* 1982;31 (Suppl 5):1-26.
22. Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, *et al.* Cardiovascular events and correlates in the Veteran Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type 2 diabetes (VACSDM). *Arch Intern Med* 1997;157:181-8.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
24. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, *et al.* Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-83.
25. The DECODE study Group: Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.
26. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404.
27. Rodríguez BL, Lau N, Burchfield CM, *et al.* Glucose intolerance and 23-year risk of coronary Heart Program. *Diabetes Care* 1999;22:1262-5.
28. Lowe LP, Liu K, Greenland P, *et al.* Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;20:163-9.
29. Barrett Connor E, Ferrera A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1236-9.
30. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, *et al.* Isolated post-challenge hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050-4.
31. Haller H. Postprandial glucose and vascular disease. *Diabetic Med* 1997;14:S50-S56.
32. Kuusisto J, Mykkaen L. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998;15:188-93.
33. Pan XR, Hu YH. Impaired glucose tolerance and its relationship to ECG-indicated coronary heart disease and risk factors among Chinese. Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1993;16:150-6.
34. Baron A. Impaired glucose tolerance as a disease. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl):16H-19H.
35. Haffner SM. Impaired glucose tolerance: is it relevant for cardiovascular disease? *Diabetologia* 1997;40(suppl 2):S138-140.
36. Balkau B, Shipley M, Jarret RJ, Pöyälä M, Forham A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-age non diabetic men. 20 year follow up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360-7.
37. Gerstein CH, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
38. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Insulin action and secretion in healthy Hispanic-Mexican first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2001;24:580-6.
39. Hanefeld M. Postprandial plasma glucose is a independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999;144:229-35.
40. Temelkova-Kurktschievts. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000;23:1830-4.
41. Benks PHJ. Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: The Hoom Study. *Diabetologia* 1995;38:86-96.
42. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association: The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and the American Heart Association. *Circulation* 1999;100(10):1132-380.
43. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, *et al.* Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance. Atherosclerosis Study. *Circulation* 2000;102(1):42-7.
44. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6 years Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-8.
45. Pan XR, Li GW, Hu YH. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
46. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
47. Tuomilehto J, Lindstrom J. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired

- glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
48. Knowler WC. The Diabetes Prevention Program. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
  49. Azew Sp, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buckacan TA. Tripod (triglitazone in the prevention of diabetes) randomized placebo-control trial of traglitazone in women with prior gestacional diabetes. *Control Clin Trials* 1998;19(2): 217-31.
  50. Chiasson J. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359: 2072-7.
  51. Chiasson RG. Acarbose can prevent type 2 diabetes and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: The Stop-NIDDM trial. *Diabetologic* 2002;45 (suppl 2):A-104.
  52. Ratner RE. Controlling postprandial hyperglycemia. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl):26H-31H.
  53. Lebovitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:539-51.
  54. Fuhlendorff J, Rorsman P. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998;47:345-51.
  55. Marbury T, Huang WFC. Repaglinide versus glyburide: a one year comparison. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:155-66.
  56. Keilson L, Mather S. Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1081-6.
  57. Mooradian AD, Thurman JE. Drug therapy of postprandial hyperglycemia. *Drugs* 1999;57:19-29.
  58. Grainger Parkin C. Is postprandial glucose control important? Is it practical in primary care settings? *Clinical Diabetes* 2002;20(2):71-76.

## Artículo de revisión

# Factores de riesgo en diabetes mellitus tipo 2

Norberto Carlos Chávez Tapia,\* Rafael Vidal Tamayo Ramírez,\*\* Javier Lizardi Cervera\*\*\*

### Resumen

La diabetes mellitus es una de las enfermedades más frecuentes debido a la compleja interrelación entre múltiples factores de riesgo, que pueden ser prevenibles o no; la influencia de cada uno ellos es variable y codependiente. Como resultado fisiopatológico de la hiperglucemia crónica se observan con más frecuencia complicaciones crónicas de la diabetes mellitus que tienen un alto costo social y económico tanto para los pacientes como para los sistemas de salud. En respuesta a estas necesidades, se han realizado investigaciones para determinar los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus, así como el valor que tienen para establecer estrategias que permitan la detección y la intervención tempranas.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, epidemiología, factores de riesgo.

### Introducción

La diabetes mellitus es un problema de salud pública, ya que aproximadamente 5.8 millones de personas han sido diagnosticadas con este padecimiento, lo que representa 2.6% de la población de Estados Unidos.

La diabetes mellitus juega un papel muy importante en las estadísticas de morbilidad y de mortalidad, puesto que por sí misma origina:

- 12% de los casos nuevos de ceguera.
- 25% de los casos de insuficiencia renal.
- 40% de todas las amputaciones no traumáticas de miembros pélvicos en adultos.

Asimismo, es uno de los cuatro factores de riesgo mayor para desarrollar enfermedad cardiovascular, hipertensión

\* Médico internista.

\*\* Revisor de medicina interna.

\*\*\* Subdirección académica.  
Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia: Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia. Subdirección Académica, Tercer piso de Hospitalización, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra núm. 150, col. Toriello Guerra, CP 14050, México, DF.

Recibido: mayo, 2003. Aceptado: junio, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Abstract

The incidence and prevalence of diabetes mellitus has been increasing as a result from the complex relation between multiple risk factors. These factors can be preventable or not; their influence is variable and dependent from the presence or absence of other risk factors. As a result from chronic hyperglycemia, the late-onset complications from diabetes mellitus can be observed. They have a high economical and social cost for patients and health system. In response to these needs, more research has been performed, to establish risk factors that influence the development of diabetes mellitus, and the importance that they have in the development of the disease, with the goal to establish strategies that allow early detection in the high-risk population, and interventions on them.

**Key words:** diabetes mellitus, epidemiology, risk-factors.

arterial y accidente vascular cerebral, éstas son dos a seis veces más comunes en pacientes diabéticos. Los enfermos tienen de dos a tres veces más discapacidades y permanecen el doble de tiempo hospitalizados que los no diabéticos. Casi una cuarta parte de ellos requiere hospitalización cada año.<sup>1</sup>

En Estados Unidos, entre 1980 y 1994, el número de diabéticos se incrementó en 2.2 millones, 39% con respecto a 1980. En 1994, cerca de 8 millones de personas en Estados Unidos (13.1% de la población) tenían diabetes, y ya era la séptima causa de muerte. El número de fallecimientos aumentó de 34,851 en 1980 a 56,592 en 1994, y durante ese año los gastos por día de estancia hospitalaria fueron de 24.7 millones de dólares.

En México, durante los últimos 50 años, la proporción de adultos mayores se incrementó y la distribución poblacional entre el medio urbano y el rural muestra cambios importantes. La pirámide poblacional continúa teniendo una base de personas menores de 20 años; sin embargo, el número de adultos mayores de 50 años se ha multiplicado. Por lo tanto, la transición epidemiológica ocurre de forma rápida y con incrementos continuos.<sup>2</sup>

Al igual que en los países industrializados, la diabetes mellitus es la causa más frecuente de ceguera, de amputaciones no traumáticas, de insuficiencia renal crónica y de

muerte en individuos con cardiopatía isquémica. La tasa de mortalidad es más elevada en el Distrito Federal, Jalisco y en los estados del norte, que en el resto del país.<sup>3</sup>

Su prevalencia es variable en los distintos estudios, debido principalmente a los métodos diagnósticos que se utilizaron. Es evidente que la tasa se ha incrementado de forma considerable en las últimas décadas, era de 1.3% en 1965, y de 11% en 1993; estos valores dependen de la clase socioeconómica, de la edad (se observa en una de cada tres personas mayores de 55 años<sup>3</sup>) y de la zona geográfica, ya que en áreas rurales la prevalencia es menor. Se calcula que en el Distrito Federal hay 439,128 diabéticos<sup>2</sup> (11.2% mujeres y 6.8% hombres).

En 1994, en cerca del 44% de todas las defunciones relacionadas con diabetes mellitus, se observó una enfermedad cardiovascular como causa subyacente; asimismo, los padecimientos de las extremidades inferiores son más comunes. Casi la mitad de las personas reportaron que tenían limitaciones en la actividad y 60% de esta limitación se atribuyó a la diabetes.<sup>4</sup> La mortalidad en México se detalla en el cuadro 1.

**Cuadro 1.** Mortalidad en México por diabetes mellitus durante 1997<sup>5</sup>

Grupo de edad (años)	Lugar	Defunciones	Tasa (/100,000)
15-24	12	208	1
25-34	8	491	3.1
35-44	6	1470	13.6
45-54	4	4174	61.8
55-64	3	8624	192.6
15-64	5	14967	25.9
65 o más	3	20936	506.5
General	3	36027	38

Estos datos indican la gran importancia que tiene la diabetes mellitus en la morbilidad y mortalidad de nuestro país, por lo que muchos de los esfuerzos se deben enfocar a la detección temprana, ya que es cuando se pueden prevenir, con una mayor eficacia, las complicaciones subsecuentes. De este modo, la identificación de factores de riesgo debe llevar a la reflexión de qué tan importante es diagnosticar en forma oportuna, modificar los factores de riesgo e intentar que nunca se llegue a rebasar el horizonte clínico de la enfermedad.

### Factores de riesgo

La diabetes mellitus es una de las enfermedades que desde tiempos inmemoriales se ha prestado a un análisis clínico.

Hace poco se examinó bajo la lente de la experiencia eminentemente científica, lo que ha demostrado de forma fehaciente que existen múltiples y heterogéneos factores de riesgo que si se identifican adecuadamente y se ponen dentro de un contexto de riesgo, pueden advertirnos sobre un estado premórbido latente, que de ser manejado de forma racional y con base en los datos clínicos, experimentales y epidemiológicos que existen hasta el momento, llevarán al médico a desarrollar una importante labor en la prevención de esta compleja enfermedad.

### Dieta

En varios estudios ecológicos se ha encontrado una relación positiva entre las dietas altas en grasa y bajas en fibra y la aparición de diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, no se ha encontrado vínculo con las dietas altas en azúcar.<sup>6</sup> Existe una asociación entre la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y la ingestión de componentes particulares; sin embargo, a nivel poblacional, la naturaleza global de los cambios en la dieta es un factor causal para diabetes mellitus tipo 2 más relevante que el consumo de ciertos alimentos.<sup>7</sup> Se pensó que los azúcares refinados provocaban diabetes mellitus tipo 2, mientras que la ingestión de polisacáridos, y específicamente de fibra, se sugirió como factor protector.<sup>8</sup>

En un estudio longitudinal a cinco años, el consumo total de carbohidratos (expresados como densidad de energía) se asoció de forma positiva con la incidencia de intolerancia a la glucosa. Cuando los diferentes tipos de carbohidratos se investigaron de forma separada, los casos con intolerancia a la glucosa tuvieron una ingestión menor de carbohidratos complejos y mayor de carbohidratos simples.<sup>8</sup> Finalmente, se hace aparente una relación positiva (independiente de la edad y del índice de masa corporal) entre el consumo de carbohidratos y la incidencia de intolerancia a la glucosa después de que se ajusta para la ingestión energética.<sup>8</sup>

### Peso al nacimiento

El bajo peso al nacer se ha asociado con varias enfermedades crónico-degenerativas en los adultos, incluida la hipertensión, la diabetes mellitus y la obesidad. Cuando estos importantes factores de riesgo ocurren en la niñez, pueden persistir hasta la madurez, sugiriendo un origen de la enfermedad en etapas tempranas de la vida. En adultos se ha observado que, independientemente del IMC, la edad y la historia de hipertensión, la presión arterial sistólica se reduce 0.31 mmHg por un incremento de una libra (453.6 g)

en el peso al nacimiento, y la presión diastólica disminuye 0.13 mmHg en la misma proporción. También se aprecia que la incidencia acumulada de diabetes mellitus es más alta en los hombres cuyo peso al nacer fue menor de 3.130 kg que en aquellos en que el peso al nacimiento osciló entre 3.175 a 3.810 kg. Estos valores no se alteran al ajustarlos para el IMC, antecedentes familiares de diabetes mellitus, tabaquismo y actividad física. De esta forma, parece que el bajo peso al nacimiento se relaciona con incremento en el riesgo de padecer en la edad adulta hipertensión y diabetes mellitus. En contraste, un peso alto al nacimiento se asocia con un aumento en el riesgo de ser obeso en la edad adulta.<sup>9,10</sup>

### Género

La frecuencia relativa de diabetes mellitus tipo 2 en hombres y mujeres varía en distintos estudios. Se puede observar que la incidencia se incrementa en los hombres de los 65 a los 74 años, edad en que parece estacionarse. Gran parte de esta variación se puede explicar por disimilitudes en la frecuencia relativa de obesidad y actividad física en las diferentes culturas y grupos étnicos.<sup>6</sup> Los hombres de 55 años de edad o más tienen el doble de riesgo que los menores de 45 años de edad.<sup>11</sup>

### Antecedentes familiares

La diabetes mellitus tipo 2 ha mostrado una gran asociación familiar y se ha observado que su prevalencia en pacientes con antecedentes familiares es mucho más alta. Si bien esto puede hablar de un componente genético importante, también puede indicar factores ambientales que se han perpetuado.<sup>6</sup>

Para personas con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 de uno o ambos padres, el riesgo de tener la enfermedad es al menos tres veces mayor que en personas sin antecedentes familiares, y el riesgo relativo es de 3.10.<sup>1</sup> Incluso los individuos no diabéticos con antecedentes familiares de diabetes mellitus muestran concentraciones más altas de insulina plasmática en ayuno y una alta incidencia de hipertensión y dislipidemia.<sup>12</sup>

### Obesidad

La obesidad se reconoce como el mayor factor de riesgo prevenible que contribuye a un amplio rango de enfermedades crónico-degenerativas comunes, incluida la hipertensión, la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus.<sup>13</sup> La obesidad y la intolerancia a la glucosa se rela-

cionan con resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertensión. En estudios realizados en indios pima (hipertensos y no hipertensos), se demostró que la tasa de prevalencia bruta de hipertensión entre sujetos con IMC > 31.2 kg/m<sup>2</sup> (media) fue 12.7% comparada con 13.7% para los menos obesos, después de ajustarla para la edad, sexo y tolerancia a la glucosa. Los individuos más obesos tuvieron una prevalencia de hipertensión 1.2 mayor. La hipertensión y la presión sanguínea se relacionan muy de cerca con la obesidad y la intolerancia a la glucosa en los indios pima, así como en otras poblaciones.<sup>14</sup>

La obesidad puede definirse como una acumulación excesiva de grasa corporal y es realmente distinta del sobrepeso. La unidad más comúnmente usada para definir la obesidad es el IMC, que se calcula dividiendo el peso del paciente en kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros.<sup>15</sup> Esta unidad es uno de los estándares en la predicción de la diabetes mellitus, concentraciones plasmáticas de glucosa y hemoglobina glucosilada en aborígenes canadienses y en otras poblaciones de alto riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2,<sup>7,8</sup> así como un factor predictivo de mortalidad general en hombres de raza negra.<sup>16</sup> Aunque puede ser una guía o indicador de obesidad, el IMC no toma en consideración la distribución de la grasa<sup>15</sup> y se usa como una medida de la adiposidad relativa,<sup>13</sup> ya que este índice supone que el aumento en el peso corporal es equivalente a obesidad (por ejemplo, un incremento en la masa muscular, una estructura ósea pesada, serán pasados por alto).<sup>15</sup> Así, también, el IMC es un indicador menos preciso de obesidad en pacientes ancianos, debido a la disminución en la altura y al aumento de grasa corporal pero, aparentemente, su asociación con el riesgo de intolerancia a la glucosa no se ve alterada.<sup>8</sup>

Una alternativa a este cálculo es medir la circunferencia de la cintura, que toma en cuenta la grasa total e intraabdominal, y no es influida por el peso.<sup>15</sup> La relación cintura/cadera se usa como un indicador de la distribución de la grasa, y donde valores altos sugieren un patrón de distribución central,<sup>13</sup> el uso de esta proporción muestra la misma fuerza de predicción que el IMC, en relación con las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, pero sólo en los pacientes con un IMC menor a 30 kg/m<sup>2</sup>, ya que en obesos pierde su capacidad discriminadora.<sup>7</sup> La proporción del pliegue subescapular-tricipital mide un aspecto importante de la distribución regional de la grasa corporal y es un factor de predicción muy importante para padecer diabetes mellitus,

si bien sirve para pronosticar la existencia de ésta, no es suficientemente sensible para diferenciar las consecuencias metabólicas de la distribución central de grasa entre personas de razas negra y blanca.<sup>17</sup>

La obesidad puede clasificarse en relación con el fenotipo de grasa corporal de la siguiente forma:

Tipo I (general), exceso uniforme de grasa corporal.

Tipo II (androide), exceso de grasa subcutánea y en la parte superior del cuerpo.

Tipo III (visceral), exceso de grasa visceral y abdominal.

Tipo IV (ginecoide), exceso de grasa glúteo-femoral.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el IMC se utiliza para describir el tipo y la gravedad de la obesidad:

IMC de 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>, es el grado 1 de obesidad (sobrepeso moderado).

IMC de 30 a 39.9 kg/m<sup>2</sup>; es el grado 2 de obesidad (sobrepeso severo).

IMC mayor de 40 kg/m<sup>2</sup>; es el grado 3 de obesidad (masiva o mórbida).

Una circunferencia de la cintura de 80 cm para mujeres y 94 cm para hombres corresponde a un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>; para un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> corresponde una circunferencia de la cintura de 88 y 102 cm, respectivamente.<sup>15</sup>

Existe la posibilidad de que las concentraciones elevadas de insulina endógena en pacientes no diabéticos contribuyan de forma importante al desarrollo de la obesidad. Los individuos con obesidad central tienden a tener cifras de insulina en ayuno más altas y mayor frecuencia de resistencia a la insulina, lo que se asocia, a su vez, con ganancia de peso.<sup>13</sup>

Un análisis longitudinal de las relaciones entre obesidad e insulina demuestra que existe una significativa asociación positiva entre el incremento del peso corporal y la elevación de las concentraciones de insulina en ayuno.<sup>13</sup>

En sujetos obesos se ha comprobado un aumento en el riesgo de resistencia a la insulina, incluida la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2. De la misma forma, los cambios en el peso corporal se correlacionan significativamente con modificaciones en las concentraciones de insulina en ayuno.<sup>13</sup> Sin embargo, la obesidad en sí no necesariamente eleva el riesgo de padecer diabetes mellitus, sino más bien la localización de la adiposidad. La distribución de los adipositos puede explicar por qué muchas personas no obesas padecen diabetes mellitus tipo 2, y por qué muchas obesas nunca la padecen.<sup>7</sup>

La obesidad central, más que la periférica, se relaciona con intolerancia a la glucosa e hipertensión. Los individuos con obesidad central tienden a tener cifras de insulina en ayuno más altas y mayor resistencia a la insulina.<sup>14</sup> Existen varios mecanismos, aún no comprendidos del todo, que tratan de explicar este fenómeno, entre ellos una sensibilidad periférica disminuida a la captación de glucosa mediada por insulina en pacientes obesos; un incremento en el tamaño de los adipositos; una reducción en los receptores de insulina y un aumento en las concentraciones de ácidos grasos libres.<sup>13</sup> Aunque los mecanismos exactos por los que la obesidad y la distribución central de grasa se relacionan con incremento en el riesgo de padecer diabetes mellitus son inciertos, los hallazgos recientes sugieren que las características metabólicas asociadas con estos factores difieren en personas de razas negra y blanca. Se ha reportado que en valores altos del IMC, la proporción del pliegue subescapular-tricipital en personas de raza negra muestra un riesgo aumentado de padecer diabetes mellitus a 16 años. Durante el seguimiento (20 años) de pacientes no obesos se observó que la incidencia acumulada de diabetes mellitus, ajustada para la edad, fue mayor cuando se incrementaba el IMC en todas las razas y en ambos sexos. Los sujetos de raza negra tuvieron riesgos más altos de padecer diabetes mellitus en todos los IMC en comparación con personas de raza blanca, lo que indica que la asociación entre raza y riesgo de diabetes mellitus es modificada por el IMC, con un mayor riesgo para la raza negra cuando este índice es bajo.<sup>17</sup> Se ha descrito que por cada aumento de dos unidades en el IMC el riesgo relativo de diabetes mellitus tipo 2 es de 1.21 (21%).<sup>11</sup>

El sobrepeso en la edad madura es un factor de riesgo potencialmente modificable para llegar a padecer diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la relación entre peso y ganancia de peso en edades más tempranas y el riesgo de padecer diabetes mellitus es más incierta.<sup>18</sup>

Existen datos que sugieren, entre hombres de raza blanca, que el sobrepeso a los 25 años es un factor de predicción muy importante de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en la edad madura. También se ha observado que el sobrepeso a los 45 años de edad y el valor promedio del IMC antes de los 50 años tienen gran poder de predicción para el riesgo de tener diabetes mellitus en la edad madura,<sup>18</sup> por lo que la detección e intervención temprana para reducir la adiposidad en sujetos menores de 35 años de edad con antecedentes familiares de diabetes mellitus, puede ser de gran importancia en la prevención de esta enfermedad.<sup>7</sup>

Una posible explicación a este hecho es que durante la madurez temprana se marca el fin de un periodo crítico para el desarrollo del metabolismo. Por ejemplo, la acumulación de grasa intraabdominal inducida por andrógenos durante la adolescencia puede contribuir al desarrollo subsecuente de resistencia hepática a la insulina, que a su vez permite la intolerancia a la glucosa. Otra posibilidad es que diferencias en el peso corporal en la madurez temprana reflejen predisposición genética a incrementar la magnitud de éstas en la edad madura.<sup>18</sup> Se ha observado que algunos determinantes genéticos regulan la disposición tisular de los adipositos, pudiendo reflejar diferentes rutas por las que el genotipo se relaciona con la diabetes mellitus tipo 2 y con las anormalidades metabólicas.<sup>7</sup>

Por último, el sobrepeso en la madurez temprana puede contribuir al riesgo de llegar a padecer diabetes mellitus por aumento en la exposición al factor de riesgo. La duración de la obesidad es un factor relevante de riesgo para padecer diabetes mellitus tipo 2, ya que si el sobrepeso se mantiene por décadas, la resistencia a la insulina llevaría a agotamiento en la habilidad de los islotes pancreáticos para mantener la hiperinsulinemia compensatoria y, por tanto, se aceleraría el inicio de la diabetes mellitus.<sup>18</sup>

### Hipertensión

La hipertensión esencial *per se* se relaciona con varias anormalidades metabólicas, entre las que la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la dislipidemia son las más comunes. Como grupo, los individuos hipertensos parecen ser notablemente diferentes de aquellos normotensos en más de un aspecto que sólo la presión sanguínea. De hecho, son más obesos, menos tolerantes a la glucosa, tienen una prevalencia más alta de diabetes mellitus tipo 2 e hipertrofia del músculo cardíaco, con altas concentraciones de colesterol, triglicéridos, ácido úrico e insulina que los sujetos sanos.<sup>12</sup>

La importancia de la hipertensión en la intolerancia a la glucosa ha llevado a realizar estudios en subgrupos de pacientes hipertensos. En especial en aquellos que durante la noche tienen disminución nocturna de más del 10% en la presión arterial sistólica (dippers), y entre aquellos que no la tienen (nondippers) se observó que las concentraciones de glucosa y la glucosa posprandial en ayuno fueron más altas en los segundos. Sin embargo, pese a esto, estos pacientes tenían cifras menores de insulina posprandial. Esta falta de elevación compensatoria sugiere que la secreción de insulina se encuentra alterada en estos sujetos.

En el grupo de pacientes con disminución nocturna de la presión arterial sistólica, las concentraciones de insulina alcanzaron su pico máximo a los 60 minutos de la carga de glucosa. En contraste, el pico de insulina ocurrió a los 90 minutos en los pacientes sin disminución nocturna de la presión arterial, lo que sugiere un posible retraso en la respuesta de las células  $\beta$  del páncreas al estímulo. La glucosa posprandial y la respuesta de la insulina también difieren entre estos dos tipos de pacientes hipertensos. Así, en la prueba de tolerancia a la glucosa, los hipertensos con disminución nocturna de la presión arterial reaccionan con hiperinsulinemia para mantener sus cifras de glucosa de forma similar a los del grupo control, mientras que los pacientes sin disminución nocturna de la presión arterial tienen un patrón en la curva de tolerancia a la glucosa muy similar a la encontrada en los diabéticos.

La correlación entre las concentraciones de glucosa y la magnitud de la reducción nocturna en la presión arterial sistólica y diastólica fue altamente significativa. Más aún, las cifras de insulina se relacionaron muy de cerca con la reducción nocturna de la presión sanguínea. La alta correlación no sólo demuestra que la tolerancia a la glucosa en la hipertensión arterial esencial puede ser estimulada por la magnitud en la reducción nocturna de la presión sanguínea, sino que también indica que la mayor disminución nocturna de esta presión se vincula con mejor secreción posprandial de insulina. El análisis de la frecuencia cardíaca muestra que en los pacientes sin disminución nocturna de la presión arterial hay mayor estimulación simpática.<sup>19</sup>

Se ha observado que algunos sujetos con hipertensión esencial tienen resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Esto sugiere que la insulina juega un rol en la patogénesis de la hipertensión, posiblemente por la estimulación del sistema nervioso simpático, promoviendo la retención renal de sodio, afectando el transporte de cationes, o estimulando la hipertrofia de las células del músculo liso.<sup>14,20</sup> Se han observado diferencias entre individuos hipertensos y normotensos en el arreglo estructural de las unidades activas metabólicamente o en la relación perfusión/metabolismo, en el mismo volumen de tejido, que puede teóricamente resultar en una relativa insensibilidad a la insulina *in vivo*. Así, las anormalidades funcionales en la resistencia vascular, solas o en combinación con cambios estructurales de la microcirculación, pueden traducirse de forma plausible en un equivalente metabólico, como resistencia a la insulina. Estas conjeturas se basan en que: 1) la

captación de glucosa durante la pinza euglucémica hiperinsulinémica está inversamente relacionada con el porcentaje de fibras tipo IIB y directamente vinculada con la densidad de la capilaridad en el músculo vasto lateral del cuádriceps humano; 2) los pacientes hipertensos no tratados han reportado tener menos fibras tipo I en el cuádriceps que los individuos no hipertensos; 3) la rarefacción de la capilaridad es una anomalía estructural establecida de la hipertensión y quizá esté acompañada de una distribución heterogénea del flujo; 4) los individuos obesos, resistentes a la insulina, muestran una vasodilatación reducida en la pierna, en respuesta a la insulinización sistémica.<sup>12,21</sup>

En estudios realizados en indios pima (hipertensos y no hipertensos) se encontró una correlación estrecha entre la hipertensión y la tolerancia anormal a la glucosa, asociación observada de forma independiente a la edad, sexo o grado de obesidad. La prevalencia de hipertensión ajustada a edad y sexo fue de 7.1% en sujetos con tolerancia normal a la glucosa, 13% en aquellos con intolerancia a la glucosa, y 19.8 en aquellos con diabetes mellitus. La prevalencia de hipertensión ajustada para la edad, sexo y grado de obesidad entre sujetos con intolerancia a la glucosa fue 1.8 veces que la observada en aquellos con tolerancia normal. Entre los pacientes diabéticos, la prevalencia fue 2.6 veces que la observada en aquellos con tolerancia normal a la glucosa y 1.5 veces que la de los intolerantes a la glucosa.

La prevalencia de la hipertensión se relacionó con altas concentraciones de insulina en ayuno, pero no con aquellas a las dos horas de una carga de glucosa. Al ajustar las concentraciones de insulina con respecto a la edad, sexo, IMC, y concentraciones plasmáticas de glucosa, se encontró una significativa relación con la hipertensión. En sujetos que no recibían antihipertensivos o hipoglucemiantes, la presión sanguínea se correlacionó positivamente con la edad, IMC, glucosa en ayuno, glucosa a las dos horas de una carga, y concentraciones de insulina en ayuno. Después de ajustar para la edad, sexo e IMC, la presión sistólica se vinculó débilmente con la concentración de insulina en ayuno, pero no con la concentración de insulina a las dos horas de la carga.

La hipertensión y la presión sanguínea se relacionan muy de cerca con la obesidad y la intolerancia a la glucosa en los indios pima, así como en otras poblaciones. Sin embargo, la insulina no parece ser el mayor determinante en la regulación de la hipertensión y la presión arterial en estos sujetos. Además, las concentraciones de insulina en ayuno se relacionan significativamente sólo cuando se incluyen en el

estudio sujetos con tratamiento antihipertensivo. Se ha reportado que la presión sanguínea y la insulina se relacionaron en hombres no diabéticos mexicano-norteamericanos, más no en mujeres.<sup>14</sup>

Estas discrepancias pueden resultar del hecho de que la regulación de la presión sanguínea es un proceso complicado en el que interactúan factores miocárdicos, hemodinámicos, renales y neurohormonales. Además, la hipertensión arterial esencial es un grupo heterogéneo de alteraciones con mecanismos patogénicos multifactoriales, y la insulina puede ser importante sólo en ciertos subgrupos de esta enfermedad.<sup>14</sup>

En estudios preliminares se muestra que la resistencia y las concentraciones de insulina se correlacionan positivamente con la presión sanguínea en sujetos de raza blanca, pero no en los indios pima. De acuerdo con otros estudios, se encuentra que la hipertensión y la presión sanguínea se relacionan de manera significativa con las concentraciones de glucosa plasmática, aún después de controlar la edad, sexo, e IMC. La causa de esta asociación se desconoce. Se ha propuesto que una actividad incrementada del sistema nervioso simpático es el mecanismo para esta asociación. Alternativamente, la glucosa puede tener un efecto directo en el músculo liso vascular, ya que se ha demostrado que la hiperglucemia activa de manera específica la proteincinasa C en células de músculo liso aórtico cultivadas de ratas diabéticas. Esta activación permite un incremento en la contractilidad del músculo liso vascular.<sup>14</sup>

En grupos étnicos con alta incidencia de diabetes mellitus (por ejemplo, indios pima, mexicano-norteamericanos), la hiperinsulinemia de ayuno está asociada con una prevalencia global alta de diabetes mellitus tipo 2, y es un predictor importante del desarrollo subsecuente de esta enfermedad.<sup>12</sup>

En algunos estudios de seguimiento en hombres que fueron diagnosticados hipertensos se muestra que tienen al menos el doble de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 durante los siguientes 14 años, en comparación con sujetos normotensos, y un riesgo relativo de 1.75.<sup>11</sup>

En un análisis de 287 pacientes hipertensos, cerca de tres cuartas partes eran obesos, aproximadamente la mitad tenía diabetes mellitus tipo 2, o tolerancia alterada a la glucosa. Cuando se analizó el perfil metabólico del subgrupo de individuos con hipertensión "pura", fue sorprendente encontrar que tenían alterado el perfil metabólico en comparación con el grupo control "normal". Los resultados

muestran que la hipertensión “pura” está relacionada de forma significativa (aunque en pequeña proporción) con la elevación de las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno, de insulina en ayuno y poscarga, y con cifras altas de triglicéridos, y que hay una baja relación entre colesterol HDL y colesterol total.<sup>12</sup>

En un estudio de empleados de una fábrica italiana no diabéticos ni hipertensos se encontró que las cifras de glucosa e insulina plasmática en ayuno se relacionaron de forma positiva con la obesidad, la presión sanguínea, los triglicéridos y el colesterol. En particular, la presión arterial diastólica se halló directamente relacionada tanto con la concentración de insulina en ayuno como con la concentración de insulina poscarga de glucosa, aún después de ajustar los factores que confundieran, como: edad, IMC, relación cintura-cadera, género, grupo étnico y concentraciones concurrentes de glucosa.<sup>12</sup>

Estos datos sugieren que la hipertensión raramente se encuentra como enfermedad aislada, que casi siempre (más de 80% de las ocasiones) está asociada con múltiples irregularidades metabólicas en las que la hiperinsulinemia es una característica inherente de la hipertensión. Está demostrado que la edad, género, cantidad y distribución de la grasa corporal, tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina, presión sanguínea y metabolismo de los lípidos, constituyen una red de funciones entrelazadas.<sup>12</sup>

Estudios efectuados en pacientes diabéticos muestran que la presión arterial sistólica se relaciona con las concentraciones de glucosa, además de que a cualquier nivel de presión sanguínea, estos sujetos tienen un riesgo mayor, ya que la hipertensión aumenta de forma importante el riesgo de insuficiencia cardíaca.<sup>22</sup>

Por último, la diabetes mellitus y la hipertensión comparten un factor predisponente que es la obesidad y la resistencia a la insulina. La combinación de tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, resistencia a la insulina, obesidad, deficiencia de lipoproteína lipasa, hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de colesterol HDL, comúnmente ocurre de forma conjunta y cuando se manifiesta en combinación, predispone poderosamente a la aparición de secuelas cardiovasculares.<sup>22</sup>

### **Actividad física**

La capacidad de la insulina para estimular la utilización de la glucosa difiere enormemente de persona a persona. Una de las principales causas de esta variación individual son los estados mórbidos que permiten el desarrollo de resistencia

a la insulina: la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia renal son ejemplos obvios de este fenómeno. Factores ambientales, como la obesidad y la edad también reducen la efectividad de la insulina para promover la utilización de la glucosa. Otra variable ambiental es el ejercicio, que puede favorecer un aumento en la acción de la insulina. Esto está de acuerdo con estudios recientes que muestran que el entrenamiento físico permite la reducción de la insulina plasmática en respuesta a la glucosa.<sup>23,24</sup>

Existen pruebas que demuestran de forma indirecta cómo la actividad física ejerce un efecto benéfico sobre la diabetes mellitus, ya que los sujetos que realizan ejercicio tienen menos incidencia de diabetes mellitus tipo 2; además, la actividad física incrementa la sensibilidad a la insulina,<sup>11</sup> se correlaciona de forma directa con la tasa de flujo sanguíneo de la arteria femoral y la captación de glucosa durante la estimulación de insulina.<sup>25</sup> Cuando el ejercicio se practica en forma moderada y regular induce la pérdida de peso y mejora la tolerancia a la glucosa. En estudios seccionales cruzados se ha corroborado que la actividad física se relaciona de forma inversa con la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2.<sup>11</sup>

Un estudio efectuado en pacientes aparentemente sanos y con menos de 20% de aumento sobre el peso ideal, mostró relación entre el nivel de entrenamiento físico (determinado como el consumo máximo de oxígeno) y la tasa de depuración metabólica de glucosa, con una correlación fuertemente positiva ( $r = 0.63$ ). Sin embargo, cuando se calcularon los coeficientes de correlación parcial, ajustados para diferencias de edad, peso corporal relativo y grasa corporal relativa, el coeficiente de correlación entre el consumo máximo de oxígeno y la tasa de depuración metabólica de glucosa sólo cayó de 0.63 a 0.51 y continuó siendo altamente significativo. Además, los modelos de regresión lineal múltiple indican que 42% de la variación en la tasa de depuración metabólica de la glucosa puede ser atribuida a los efectos combinados del consumo máximo de oxígeno, edad y obesidad relativa, y que sólo el consumo máximo de oxígeno contribuye significativamente a esta relación. El coeficiente simple de correlación entre el consumo máximo de oxígeno y la tasa de depuración metabólica de glucosa fue significativo tanto en mujeres ( $r = 0.54$ ) como en hombres ( $r = 0.76$ ); esta relación se conservó aun cuando se ajustaron las diferencias para la edad y peso corporal en mujeres ( $r = 0.67$ ) y en hombres ( $r = 0.50$ ). Así, la relación entre consumo máximo de oxígeno y tasa de aclaramiento

metabólico de glucosa es independiente del sexo. También se demostró que existe una correlación negativa, estadísticamente significativa, entre el consumo máximo de oxígeno y la glucosa plasmática total ( $r = -0.37$ ) y la respuesta insulínica ( $r = -0.37$ ) durante la prueba de tolerancia a la glucosa. De esto se desprende que el incremento en el consumo máximo de oxígeno está asociado con reducción de la glucosa plasmática y con la respuesta insulínica a la carga de glucosa oral; esto es consistente con la evidencia de que hay una mayor acción de la insulina en sujetos con concentraciones altas de consumo máximo de oxígeno. Se observa una relación estadísticamente significativa entre la producción hepática de glucosa y el consumo máximo de oxígeno ( $r = 0.37$ ). Estos datos indican el impacto del entrenamiento físico en el metabolismo hepático de los carbohidratos, representando una relación altamente significativa entre el nivel de ejercicio y la utilización de glucosa estimulada por la insulina *in vivo*.<sup>23</sup>

Si el ejercicio se evalúa de acuerdo con el gasto energético, se observa que la tasa de incidencia de diabetes mellitus disminuye cerca de la mitad cuando el índice de actividad física total durante el tiempo libre se incrementa del nivel más bajo ( $< 500$  kcal por semana) al nivel más alto ( $> 3500$  kcal por semana). El gasto de energía en kilocalorías por semana, tanto en actividades deportivas únicamente, como en todas las actividades (excepto el ejercicio vigoroso), se relaciona de forma inversa con la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Incluso los pacientes con los niveles más altos en el IMC, pero con mayor actividad, tenían sólo dos tercios del riesgo para padecer diabetes mellitus tipo 2 que los menos activos. Un incremento de 500 kcal por semana en el índice de actividad física se asoció con un riesgo relativo de 0.94; dicho de otra forma, cada incremento de 500 kcal en el índice de actividad física se asocia con una disminución del 6% en el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2. Se observa que el gasto total de energía durante el tiempo libre tiene un efecto protector contra la diabetes mellitus tipo 2 en los hombres de edad madura.<sup>11</sup> Los estudios ecológicos demuestran de manera indirecta que los estilos de vida sedentarios juegan un importante y probablemente un rol dominante en la causa del sobrepeso y la obesidad.<sup>25</sup>

En los pacientes diabéticos, los periodos cortos de ejercicio pueden disminuir las concentraciones de glucosa plasmática por el reforzamiento en el efecto de la insulina; el entrenamiento físico más prolongado puede mejorar la acción de la insulina y la tolerancia a la glucosa.<sup>11</sup> El hecho de

que el ejercicio mejore de forma general los parámetros metabólicos y epidemiológicos habla de distintos factores que influyen en el metabolismo de los glúcidos, ya que en los estudios en los que se valora la actividad física y la tolerancia a la glucosa se observa que la actividad física puede mejorar la acción de la insulina sin una concomitante pérdida de peso, y sin evocar necesariamente una verdadera respuesta adaptativa en la morfología del músculo esquelético. Se ilustra también que los beneficios del entrenamiento físico sobre la acción de la insulina declinan dentro de los tres a cuatro días siguientes a la sesión de ejercicio. Se ha observado que los efectos agudos del ejercicio son tan importantes, y quizá más, que los efectos del entrenamiento crónico sobre la acción de la insulina. Asimismo, se obtendrán efectos menores sobre la acción de la insulina en ausencia de pérdida de peso. Esto sugiere que las mejorías de la acción de la insulina por el ejercicio pueden ocurrir sin mejorías concomitantes en la función cardiorrespiratoria. El análisis de los efectos, la intensidad y la duración del ejercicio mostró que la actividad de alta intensidad resultó en una mejoría de la acción de la insulina durante los siguientes siete días, mientras que cantidades isocalóricas de ejercicio de menor intensidad, a pesar de un mismo gasto de energía, no mejoraban la acción de la insulina. La mayor intensidad del ejercicio se relaciona con una mayor utilización de glucógeno muscular, lo que sugiere que la disminución de glucógeno muscular puede regular, a corto plazo, los efectos del ejercicio sobre la acción de la insulina.<sup>26</sup>

Hace poco se demostró que tanto hombres como mujeres con tolerancia normal a la glucosa eran más jóvenes, tenían un IMC menor, así como una relación cintura-cadera más pequeña y un porcentaje bajo de historia familiar de diabetes mellitus, en comparación con los sujetos con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus de reciente diagnóstico.

Hombres con diabetes mellitus de reciente diagnóstico o con intolerancia a la glucosa realizaban menos tiempo de actividad física que aquellos con tolerancia normal. Se observa que la actividad física vigorosa se relaciona de manera inversa con la diabetes mellitus de reciente diagnóstico, independientemente de la edad, sobrepeso, relación cintura-cadera, historia familiar de diabetes mellitus y tabaquismo. No existe evidencia consistente en torno a las actividades físicas de moderada intensidad, aún así se ha comprobado que el ejercicio moderado no se asocia con diabetes mellitus de reciente diagnóstico

o intolerancia a la glucosa. Hay pruebas que indican que la actividad física incrementa la sensibilidad periférica a la insulina, especialmente en el músculo esquelético y en el tejido adiposo. Además, la actividad física puede mejorar la reducción de peso por incremento en el gasto de energía asociada al ejercicio. Esto sugiere que el efecto de la actividad física es, al menos en parte, independiente de la obesidad.<sup>27</sup>

### Conclusiones

El padecer o no diabetes mellitus depende de una compleja interacción de factores que han sido objeto de un análisis riguroso, dando sustento a la creación de nuevas alternativas para su prevención, diagnóstico y manejo, que han mejorado la atención de esta enfermedad; aún así, la diabetes mellitus está rebasando los límites de estas estrategias. Por ello, el desarrollo de técnicas de prevención fundamentadas científicamente debe ser una de las prioridades en las actividades médicas, si se quiere reducir la incidencia de esta enfermedad, que tiene un alto costo social y económico.

### REFERENCIAS

1. DCCT Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Lerman-Garber I, Zamora-González J, Hernandez OA, Yamamoto-Kimura L, Cardoso-Saldaña G, Posadas-Romero C. Effect of the new diagnostic criteria for diabetes in the Mexico City Study. *Endocr Pract* 1999;5:179-83.
3. Ríos-Torres JUL, Rull JA. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en México. En: Gómez Pérez, EJ. *Avances en Diabetes*. México: Corporativo Intermédica 1999:43.
4. CDC. Diabetes surveillance 1999, Division of Diabetes Public Health Resource. Disponible en URL <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/surv199/>
5. Estadísticas Vitales, capítulo: mortalidad, Estados Unidos Mexicanos 1997. INEGI, SSA/DGEI, 1998. Disponible en URL <http://www.ssa.gob.mx>
6. Courten MD, Bennett PH, Tuomilehto J, Zimmet Paul. Epidemiology of NIDDM in non-europids. En: Albert KGMM. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2<sup>a</sup> ed. London: John Wiley and Sons, 1997;1:143-69.
7. Daniel M, Marion SA, Sheps SB, Hertzman C, Gamble D. Variation by body mass index and age in waist-to-hip ratio associations with glycemic status in an aboriginal population at risk for type 2 diabetes in British Columbia, Canada. *Am J Clin Nutr* 1999;69:455-60.
8. Feskens EJM, Bowles CH, Kromhout D. Carbohydrate intake and body mass index in relation to the risk of glucose intolerance in an elderly population. *Am J Clin Nutr* 1991;54:136-40.
9. Curhan GC, Willent WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. *Circulation* 1996;94:3246-50.
10. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, *et al*. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
11. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;325:147-52.
12. Ferrannini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *Am Heart J* 1991;121:1274-82.
13. Lazarus R, Sparrow D, Weiss S. Temporal relations between obesity and insulin: longitudinal data from the normative aging study. *Am J Epidemiol* 1998;147:173-9.
14. Mohammed FS, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. Insulin and hypertension. Relationship to obesity and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes* 1990;39:1430-5.
15. McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998;56:1093-124.
16. Stevens J, Keil JE, Rust PF, Verdugo RR, Davis CE, Tyroler HA, *et al*. Body mass index and body girths as predictors of mortality in black and white men. *Am J Epidemiol* 1992;135:1137-46.
17. Resnick HE, Valsania P, Alter JB, Lin X. Differential effects of BMI on diabetes risk among black and white Americans. *Diabetes Care* 1998;21:1828-35.
18. Brancati FL, Wang NY, Mead LA, Liang KY, Klag MJ. Body weight patterns from 20 to 49 years of age and subsequent risk for diabetes mellitus. The Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 1999;159:957-63.
19. Chen JW, Jen SL, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ, Ting CT, *et al*. Differential glucose tolerance in dipper and nondipper essential hypertension. The implications of circadian blood pressure regulation on glucose tolerance in hypertension. *Diabetes Care* 1998;21:1743-8.
20. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991;121:1283-8.
21. Clausen JO, Johnsen KB, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, Winther K. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest* 1996;98:1195-209.
22. Kannel WB, Wilson WFP, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991;121:1268-73.
23. Rosenthal M, Haskell WL, Solomon R, Widstrom A, Reaven M. Demonstration of a relationship between level of physical training and insulin-stimulated glucose utilization in normal humans. *Diabetes* 1983;31:408-11.
24. American College of Sports Medicine. *Principles of exercise prescription*. USA: Lea and Febiger, 1991.
25. Baron AD, Steinburg HO, Chaker H, Leaming R, Jonson A, Brechtel G. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest* 1995;96:768-92.
26. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of physical activity on

insulin action and glucose tolerance in obesity. Med Sci Sports Exerc 1999;31:S619-S623.  
27. Baan CA, Stolk RP, Grobbee DE, Witteman JCM, Feskens

EJM. Physical activity in elderly subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes mellitus. Am J Epidemiol 1999;149:219-27.

## Artículo de revisión

# Hepatitis C

Miguel Alejandro Lara C,\* Federico Godínez Hernández,\*\* León Aillaud González,\*\*\* Gloria Mejía Alba\*

### Resumen

La hepatitis C es un problema de salud con características de pandemia. Se estima que existen 170 millones de personas afectadas en el mundo. La mayor parte de los casos cursa como una enfermedad enteramente asintomática; sin embargo, 85% sufre un curso crónico, con daño hepático lento pero progresivo; así, 35% de estos casos terminará en cirrosis hepática y casi 15% evolucionará a hepatocarcinoma; que en la actualidad es la causa principal de trasplante hepático. Los avances en la metodología diagnóstica, desde la institución de escrutinios en los bancos de sangre, ha disminuido el riesgo de hepatitis C como resultado de una transfusión, pero existen otras vías de transmisión. Además, las pruebas moleculares permiten confirmar el resultado positivo en la detección de anticuerpos y proporcionan información para un pronóstico. El tratamiento actual es con interferón pegilado más ribavirina, con una respuesta virológica sostenida promedio de 55%; sin embargo, esta tasa de respuesta depende del genotipo y aún sigue siendo baja, por lo que se continúan explorando otras alternativas terapéuticas que, además, equilibren el costo-beneficio.

**Palabras clave:** carga viral, hepatitis C, interferón, respuesta sostenida, ribavirina.

### Introducción

Se estima que existen alrededor de 170 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis C en todo el mundo. Esto se sabe desde 1989 cuando Michael Houghton y sus colaboradores descubrieron el virus de la hepatitis C y lograron clonar al agente responsable de 90% de los casos de hepatitis No-A, No-B.<sup>1,2</sup> Aunque en México aún no hay estadísticas precisas, se calcula que existen cerca de dos millones de portadores y, si bien los casos disminuyen len-

### Abstract

Hepatitis C is a health problem with pandemic characteristics which affects approximately 170 million people worldwide. In most cases, it is completely asymptomatic, but 85% of those affected demonstrate a slow and progressive liver damage, 35% of patients progress to hepatic cirrhosis and 15% develop hepatocarcinoma, which is the most common cause of liver transplant. Advances in diagnostic methods and increased scrutiny in blood banks has greatly diminished the risk of contracting hepatitis C from blood transfusions, although there still are other routes of transmission. On the other hand, molecular testing has made possible to confirm the detection of antibodies as well as to give important prognostic information. The current gold-standard treatment is based on pegylated interferon plus ribavirin, with a sustained virologic response of approximately 55%, nevertheless it depends on genotype. Regardless, this figure remains quite low and there continues to be exploration into other therapeutic alternatives to counterbalance the cost-benefit ratio.

**Key words:** hepatitis C, interferon, load viral, ribavirin, sustained response.

tamente, la seroprevalencia se ubica en 1.2% y el genotipo más común en nuestro país es el tipo 1-b.<sup>3-7</sup> En comparación con Estados Unidos, la seroprevalencia es de 1.8%, con casi cuatro millones de portadores.<sup>4</sup>

El agente responsable es un virus RNA de la familia de los flavivirus, que tiene semejanza con otros virus, como el de la fiebre amarilla y dengue, pero debido a la diversidad genética (*cuasi species*) escapa al control de los anticuerpos generados por la infección. El periodo de incubación es de 30 a 150 días y en la actualidad existen, por lo menos, seis tipos con más de 70 subtipos.<sup>2</sup>

Los factores actuales más estrechamente relacionados con la infección por hepatitis C son: uso de drogas ilegales intravenosas (incluso en los consumidores de cocaína nasal si comparten las pajillas de aspiración se producen lesiones y úlceras sangrantes en la cavidad), hemotransfusiones hasta antes de 1992, a la vía sexual se le atribuye 3% (sin embargo, existe mayor riesgo durante la menstruación en mujeres portadoras), la transmisión por vía perinatal osci-

\* Servicio de medicina interna.

\*\* Servicio de hematología.

\*\*\* Servicio de gastroenterología.  
Hospital ISSSTECALI, Tijuana.

Correspondencia: Dr. Miguel Alejandro Lara Cenicerros. Calle 3ª núm. 1910-208, Zona Centro, Tijuana, BC. E-mail: maceniceros@hotmail.com

Recibido: febrero, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

la entre 5 y 10% (depende de la carga viral). La seroprevalencia por hemodiálisis es del 10% y, por último, la posibilidad de transmisión posterior a un “pinchazo” con aguja hueca con sangre de un paciente conocido como portador de hepatitis C, 2%.<sup>5,6</sup> La alimentación al seno materno no parece ser una vía de transmisión; sin embargo, se informa de un porcentaje nada despreciable (35%) de casos en los que no se ha logrado identificar la fuente de transmisión, son los llamados casos “esporádicos”.

### **Curso y manifestaciones clínicas de la hepatitis C**

Es difícil sospechar el diagnóstico de hepatitis C por sus manifestaciones clínicas tempranas. De manera habitual, cuando se manifiestan ya es un proceso infeccioso crónico. En un estudio de cohortes, Harris y sus colaboradores,<sup>8</sup> observaron a 826 pacientes infectados postrasfusión con el virus de la hepatitis C durante un promedio de once años a partir del momento de la infección, y encontraron que 77.5% de los enfermos no experimentaron ningún signo ni síntoma de la enfermedad, 9.8% tuvo manifestaciones leves de enfermedad hepática; 4.1% tuvo manifestaciones graves, en 4% apareció un cuadro de hipertensión porta y 0.1% manifestó un tumor hepático.

### **Manifestaciones clínicas agudas**

Estas manifestaciones son poco frecuentes, pueden aparecer entre la semana siete y ocho después del contagio, con un rango que va de 2-26 semanas. La hepatitis C aguda es por lo común silente desde el punto de vista clínico; sin embargo, pueden existir síntomas prodrómicos que rara vez se observan. Así mismo, sólo 20% de los casos manifiestan ictericia, y el resto sin ictericia con ninguno o pocos síntomas específicos como para sospechar la infección por el virus de la hepatitis C, los síntomas incluyen: calosfríos, náuseas y dolor localizado en el hipocondrio derecho.

La hepatitis aguda grave y la evolución a hepatitis fulminante debida al virus de la hepatitis C son aún más raras, e incluso persiste la controversia de que exista.<sup>9</sup> Sin embargo, se han reportado casos esporádicos de insuficiencia hepática fulminante, en los cuales el único factor de riesgo era la infección por este virus. En estos casos aparecieron ictericia y encefalopatía hepática progresiva, además de sangrado por coagulopatía. Estas alteraciones se han observado durante las primeras 2 a 12 semanas después de que la persona se infectó por el virus de la hepatitis C.<sup>9,10</sup> La recuperación

completa del proceso infeccioso “agudo” es poco común, sólo 15% se cura y la mayoría de los pacientes evoluciona a una infección crónica.<sup>9</sup>

### **Manifestaciones clínicas crónicas**

La hepatitis C crónica se divide en dos grandes grupos. Si se toman en cuenta las alteraciones en las enzimas los enfermos con ALT (alanino-amino-transferasa) normal, representan 25% de los casos; por lo general, su curso es asintomático; y los pacientes con ALT elevada, este grupo se subdivide en pacientes que cursan con hepatitis crónica leve cuando la concentración de ALT está una o dos veces por encima de lo normal y la biopsia hepática muestra un índice de fibrosis de 0 a 1 y con actividad menor de 6, según el sistema histológico de Knodell. Los pacientes con hepatitis crónica de moderada a grave, cuando la concentración de ALT está de dos a diez veces por encima de lo normal, con un índice de fibrosis de 3 a 4 y actividad igual o mayor de 6. Muchos de estos casos pueden estar asintomáticos; sin embargo, la fatiga es el síntoma que el enfermo refiere con mayor frecuencia y que lo percibe como cansancio fácil y extremo, pérdida de la energía para realizar sus actividades cotidianas o malestar general. En ocasiones puede haber náuseas, disminución del apetito e incluso pérdida de peso. Es importante destacar que la intensidad de la fatiga no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática.<sup>9</sup> El 27% de estos casos evoluciona a cirrosis<sup>14</sup> con la consecuente aparición de los signos y síntomas característicos debidos a hipertensión porta e hipersplenismo, principalmente.

### **Manifestaciones clínicas extra-hepáticas**

La mayor parte de estos síndromes corresponden a procesos autoinmunológicos o linfoproliferativos, en el primero de los casos la “crioglobulinemia” se manifiesta hasta en 50% de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C, los crioprecipitados en esta enfermedad contienen antígenos y anticuerpos del virus, entre 10 y 15% de estos pacientes cursan con vasculitis, debilidad, artralgias y púrpura, en casos más graves hay glomerulonefritis membrano-proliferativa o daño cerebral. En 90% de los casos de crioglobulinemia mixta esencial se ha encontrado viremia.<sup>11</sup> Los procesos linfoproliferativos se relacionan con la posibilidad de replicación viral en las células linfoides, esto puede manifestarse sólo como adenomegalia

retroperitoneal.<sup>12</sup> Sin embargo, se han documentado altas incidencias, hasta de 32% de linfomas no Hodgkin en enfermos infectados con el virus de la hepatitis C e, incluso, recientemente se ha demostrado la relación causa-efecto de este virus con un tipo en particular de linfoma, denominado linfoma esplénico con linfocitos vellosos circulantes, que comparado con un grupo control de la misma neoplasia pero sin infección, entra en remisión completa con el tratamiento combinado para la infección del virus de la hepatitis C, mientras que el grupo control no tiene respuesta.<sup>13</sup> En estos casos se observan los síntomas B (diaforesis nocturna, hipertermia y pérdida de peso superior al 10% en los últimos seis meses). Otras manifestaciones clínicas mucho menos frecuentes incluyen: liquen plano, síndrome de sicca y porfiria cutánea tarda.<sup>11</sup>

### Diagnóstico de hepatitis C

La mayoría de los individuos infectados cursan asintomáticos, por lo que el diagnóstico se establece cuando el paciente acude a una evaluación clínica o a donar sangre. Los títulos en sueros infecciosos bajos y la dificultad para replicar el virus en sistemas de cultivo impiden avanzar en el análisis de la estructura del virus de la hepatitis C. Éste circula en el suero en concentraciones que van desde 500 hasta 50,000,000 de partículas por mL, lo que dificulta la identificación de la antigenemia viral.<sup>15</sup> Por lo anterior, la detección de anticuerpos (anti-VHC) indica la infección reciente o pasada de este virus. Desde que en 1989 se identificó y caracterizó la estructura molecular del virus de la hepatitis No-A, No-B ya se cuenta con pruebas diagnósticas basadas en la detección de anticuerpos séricos.<sup>1</sup> El problema de la prueba de ELISA de primera generación es que detectaba la seroconversión entre la tercera y hasta el décimo segundo mes después de la infección. Además, no revelaba anticuerpos entre 25 y 45% de los donadores de sangre con capacidad para transmitir la infección y tampoco identificaba entre 10 y 25% de los portadores de hepatitis C crónica; por otro lado, entre 30 y 85% de los resultados eran falsos positivos.<sup>16</sup>

Por consiguiente, el escrutinio serológico se efectúa con las pruebas de ensayo enzimático inmunoabsorbente de tercera generación, con lo que se abrevia el periodo de seroconversión entre la semana siete y ocho, lo que genera una mejor sensibilidad y especificidad.

En México, a partir de 1993 se estableció por norma (NOM-003-SSA2-1993) que toda unidad y tipo de sangre que vaya

a trasfundirse cuenta con la determinación correspondiente de anticuerpos mediante ELISA-3.<sup>17</sup>

Cuando existe duda diagnóstica en pacientes con bajo riesgo, es aconsejable tener una prueba confirmatoria, como la prueba de ensayo recombinante de inmunoblot (RIBA). Ésta utiliza antígenos similares a la de ELISA, pero en un formato de inmunoblot; es decir, permite identificar la respuesta a cada proteína de forma individual; es un inmunoensayo sobre una tira de nitrocelulosa. En la actualidad se cuenta con RIBA de tercera generación, aún más sensible y específica ya que se le añadió una proteína modificada y dos antígenos sintéticos (c100p y c22p), así como la proteína recombinante NS5. Una respuesta positiva es aquella que muestra anticuerpos a dos o más antígenos; sin embargo, la respuesta positiva a un solo antígeno se llama prueba indeterminada. El uso de RIBA se recomienda sólo en poblaciones de bajo riesgo, como los bancos de sangre y, finalmente, una prueba de RIBA positiva no es un indicador de infección activa por el virus de la hepatitis C.<sup>18</sup>

La clonación del virus sin antes visualizar las partículas virales fue un hecho sin precedente en el terreno de la virología; de hecho, no se contaba siquiera con anticuerpos o cultivos. Así, de estos estudios se derivaron otros que llevaron a descubrir otros virus, como el tipo E, G y agente GB.

Las pruebas moleculares pueden detectar RNA viral de forma cualitativa (viremia) o cuantitativa (carga viral). También detecta el genotipo del virus de la hepatitis C; por consiguiente, la utilidad de estas pruebas radica en la posibilidad de establecer el diagnóstico etiológico de la hepatopatía, y en conjunto con determinaciones bioquímicas y biopsia hepática, permite normar la conducta terapéutica, la duración y la vigilancia de la eficacia antiviral, así como establecer el pronóstico de acuerdo con el genotipo. La prueba más sensible es la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, ya que se diseñó para amplificar exclusivamente el DNA, es necesario transformar antes el RNA mediante una transcripción invertida en DNA complementario (cDNA) para luego amplificarlo.<sup>19</sup> Estas pruebas tienen dos problemas fundamentales: 1) se contaminan con facilidad con secuencias amplificadas previamente y da falsos positivos, y 2) es difícil determinar cuándo se manifiesta la secuencia blanco en la muestra en forma reproducible, puesto que la PCR amplifica la secuencia blanco para reproducirla y medirla; por ello, la cuantificación puede variar hasta mil veces en una sola muestra.<sup>20</sup>

Las pruebas moleculares cualitativas se usan para: confirmar la infección activa por virus de la hepatitis C en pacientes seropositivos con resultados dudosos, diagnosticar la infección en seronegativos con sospecha clínica evidente (infección precoz) y en pacientes inmunodeprimidos. Las pruebas cualitativas son más sensibles que las cuantitativas, ya que detectan cantidades muy pequeñas de RNA viral. Por otro lado, hay técnicas actuales (versant RNA-HVC) que detectan 50 copias por mL (menos de 10 UI/mL) además de su sensibilidad muy alta, su especificidad es de 99.55%.

La cuantificación del RNA viral en la sangre puede efectuarse mediante dilución previa de la muestra del paciente y PCR en cada una de ellas, PCR competitiva y DNA ramificado; este es el único procedimiento que no requiere una amplificación previa y, por tanto, tiene una sensibilidad menor a la de la PCR.<sup>21</sup>

La dificultad para comparar los resultados entre las distintas técnicas de biología molecular en la detección del virus de la hepatitis C condujo, mediante un estudio de colaboración mundial, a la cuantificación estándar internacional de la OMS. Este grupo aceptó una muestra liofilizada del genotipo 1 del VHC como el estándar susceptible y le asignó una concentración de 50,000 Unidades Internacionales por mililitro, y se refiere como el estándar OMS-96/790.

Los estudios para definir las cargas de VHC importantes, desde el punto de vista clínico, sugieren que todas las pruebas cuantitativas del RNA del virus de la hepatitis C deben tener valores de cargas virales en UI/mL y que las 800,000 UI/mL deben emplearse como el umbral decisivo para adaptar la duración del tratamiento combinado de ribavirina e interferón alfa 2a o 2b.<sup>22,23</sup>

El genotipo de este virus puede ser un factor importante en el curso clínico de la enfermedad. Se menciona el índice de respuesta, la tendencia a la evolución de hepatocarcinoma y otras alteraciones en relación con 1b. Muchos estudios revelan que tanto la carga viral como el genotipo son factores independientes desde el punto de vista del pronóstico en el tratamiento del padecimiento.<sup>24</sup>

Las pruebas para detectar el genotipo del virus de la hepatitis C se clasifican en dos: 1) pruebas de escrutinio para detectar mutaciones en el genoma del virus y 2) pruebas que valoran segmentos más largos del virus. En la actualidad no es condición indispensable más que como factor predictivo para determinar el tipo de tratamiento antiviral.<sup>25</sup>

En resumen, se considera que la determinación de anticuerpos mediante la técnica de ELISA es la primera prueba de escrutinio para establecer la infección. En los grupos de baja prevalencia la prueba de RIBA sigue siendo útil para determinar si el resultado de la prueba de ELISA es verdadero o falso positivo. En una población de alta prevalencia y para pacientes con factores de riesgo conocidos para el virus de la hepatitis C o elevación de ALT, la prueba de ELISA es lo suficientemente específica y hace innecesario practicar una prueba suplementaria de RIBA.<sup>26</sup> En cuanto a la determinación del RNA del virus, es útil para definir si hay o no replicación viral activa o si se ha resuelto una infección pasada. El ensayo óptimo comercialmente disponible en la actualidad detecta menos de 100 copias por mililitro en suero o plasma.

### Tratamiento de la hepatitis C

El objetivo del tratamiento es prevenir la fibrosis y cirrosis, así como el hepatocarcinoma con la eliminación del virus y la normalización de las enzimas hepáticas.

El interferón se describió en 1957; sin embargo, hasta la década de 1960, luego de estudios clínicos, se determinó su utilidad en el tratamiento de la hepatitis B, creciendo su interés rápidamente en el decenio de 1980, cuando se inició su uso como monoterapia para la hepatitis No A, No B.<sup>27</sup> El interferón tiene un efecto directo antiproliferativo sobre las células hematopoyéticas madre, lo que explica la mielosupresión y, por otro lado, inhibe la replicación de una amplia variedad de virus RNA y DNA mediante el bloqueo del acoplamiento e inducción de proteínas intracelulares y ribonucleasas, que le confieren a la célula propiedades antivirales. Así mismo, amplifica la respuesta inmunológica específica (linfocitos T citotóxicos) y la no específica (células nulas) contra las proteínas virales, y de alguna forma todavía no bien entendida, previene la invasión viral de las células sanas.

La respuesta a la monoterapia con interferón fue sólo de 35% y la respuesta virológica sostenida (definida como la ausencia de RNA viral pasados seis meses al haber terminado el tratamiento) alcanzaba únicamente 15%.<sup>28,29</sup>

La ribavirina se documentó en 1972 como un análogo nucleósido similar a la azatioprina. La ribavirina tiene una actividad amplia contra el virus RNA y DNA por la inhibición de la polimerasa viral y de la interleucina 4 (la última bloquea la actividad del linfocito T citotóxico), así, mediante estos mecanismos tiene un efecto sinérgico con el

interferón.<sup>30,31</sup> Por otro lado, la ribavirina bloquea la respuesta inflamatoria inducida por la infección viral, reduciendo el daño a los hepatocitos.

Su uso para el tratamiento de la hepatitis C lo aprobó la FDA en 1998. Uno de los problemas terapéuticos de la ribavirina fue su tendencia a acumularse en los eritrocitos y dado que estas son células que carecen de núcleo y enzimas defosforiladoras induce un fenómeno de hemólisis, debido en parte a alteraciones en la respiración oxidativa.<sup>32</sup> Cuando se intentó la monoterapia con ribavirina se demostró que las concentraciones de enzimas hepáticas se normalizaban, pero no ofreció efecto alguno sobre la reducción de RNA viral.<sup>33</sup>

Más tarde se demostró que con la combinación interferón-ribavirina (la última a dosis de 800 mg/d si el peso es inferior a 65 kg; 1,000 mg/d si el peso está entre 65 a 80 kg y 1,200 mg/d si es superior a 80 kg) se obtenían tasas de respuesta sostenida hasta de 40%, pero se consideró que por la aplicación con interferón tres veces por semana, su acción terapéutica era intermitente, por lo que se creó el interferón pegilado, un interferón alfa recombinante unido a una molécula de polietilenglicol que le confiere una larga acción y una mejor biodisponibilidad, prevé los picos y valles, de tal manera que cuando se combina con ribavirina alcanza tasas de respuesta sostenida en promedio del 55%.<sup>34</sup>

Existen dos tipos de interferón pegilado, el alfa 2a (40kDa), cuya dosis es de 180 mcg subcutáneos una vez a la semana, y el alfa 2b (12 kDa), la dosis a titularse es de 1.5 mcg/kg, también una vez a la semana, éste se elimina por vía renal en 30%, por lo que para los pacientes con depuración de creatinina menor a 50 mL/min deberá ajustarse a un 50% de la dosis.

### **¿A quiénes dar tratamiento?**

Los pacientes seropositivos con elevación persistente de las enzimas hepáticas (TGO-TGP) superior a 2.5 veces su valor superior normal, con concentraciones detectables de RNA viral y que en la biopsia hepática se demuestre necrosis moderada, fibrosis e inflamación, ya que en ellos el riesgo de progresión es alto. Por otro lado, los enfermos con enzimas hepáticas altas, carga viral detectable pero con mínima necrosis en la biopsia hepática, el riesgo de manifestar enfermedad hepática avanzada es bajo y algunos pacientes pudieran querer evitar los efectos colaterales de los medicamentos, para ellos se aconseja el uso de vacunas contra la hepatitis A y B,<sup>35</sup> se le debe indicar que no consuman alcohol y la vigilancia clínica cada seis meses con una biopsia

hepática cada tres años.<sup>36-38</sup> Sin embargo, para algunos grupos de investigadores esto es controversial, ya que la vigilancia con biopsias hepáticas cada tres años, en los pacientes con daño hepatocelular leve es insatisfactoria debido a: 1) una gran proporción de pacientes que no cumplen con el seguimiento clínico ni se realizan la biopsia hepática cada tres años y, por lo tanto, se pierden; 2) la biopsia hepática aún en las mejores manos se relaciona con un porcentaje de morbilidad y mortalidad; 3) algunos pacientes por razones aún no claras, progresan rápidamente al daño hepatocelular entre el periodo de las biopsias; 4) por último, cuando el tratamiento se hace necesario es factible que el paciente sea anciano y la tolerabilidad al mismo sea menor, y por lo tanto, se supone que estos pacientes deben recibir el tratamiento combinado.<sup>39,40</sup>

Una vez decidido el plan terapéutico se debe realizar un perfil de laboratorio antes de iniciar el tratamiento que incluya: biometría hemática, glucosa, pruebas de función tiroidea y renal, alfa feto-proteína y descartar fehacientemente hepatitis autoinmunitológica mediante la determinación de AAN y AML. Asimismo, una determinación de carga viral pretratamiento a los seis meses de iniciado el tratamiento y al finalizar el mismo. Es conveniente, también, un ultrasonido hepático basal. El seguimiento con el panel de laboratorio comentado deberá realizarse cada cuatro a seis semanas para verificar si hay descenso importante de plaquetas (50,000 o menos), leucocitos (neutropenia menos de 1,000) o bien disminución de las cifras de hemoglobina (10 g o menos) que haga necesario suspender el tratamiento combinado.

### **¿Durante cuánto tiempo se debe administrar el tratamiento?**

Los pacientes con genotipo 1 (es el más frecuente en México) deben recibir tratamiento combinado por un mínimo de 12 meses, para los genotipos 2 y 3 son suficientes seis meses, siempre y cuando la medición del RNA viral se haya vuelto negativa y las enzimas hepáticas sean normales en este corto lapso del tratamiento. La tasa de respuesta viral sostenida en el genotipo 1 es cercana al 50% y en los tipos 2 y 3 de 75%.<sup>41</sup>

Algunos criterios de predicción que favorecen la respuesta terapéutica son: 1) carga viral menor de 2,000,000, 2) ausencia de cirrosis hepática, 3) genotipo 2 o 3, 4) sexo femenino, 5) menor de 45 años edad, 6) índice de masa corporal normal.<sup>42,43</sup>

### **¿Qué hacer en casos de hepatitis C aguda?**

En general, esta etapa es asintomática y sólo 10% de los enfermos cursan con el síndrome icterico e incremento de las enzimas hepáticas, en este grupo de pacientes se considera el tratamiento con interferón convencional, tres millones tres veces a la semana durante 12 semanas, según los estudios preliminares que sugieren una tasa alta de eliminación viral sostenida con esta intervención temprana.<sup>44-46</sup>

### **Pacientes con hepatitis C, coinfectados con VIH**

Se estima que en Estados Unidos existen alrededor de 400,000 personas coinfectadas debido a que comparten rutas de transmisión (parenteral, sexual, vertical), sobre todo entre los adictos a las drogas intravenosas. La viremia de la hepatitis C se exacerba por la coinfección del VIH, así como por un efecto fibrogénico hepático acelerado, en especial con CD4 por debajo de 200 células /mL.<sup>47-49</sup> A la inversa de los pacientes VIH positivos coinfectados con el VHC, lo que origina una controversia con respecto a la progresión acelerada con descenso rápido de la cuenta de CD4.<sup>50,51</sup> En la actualidad, existe polémica sobre el tratamiento de los pacientes con VHC coinfectados con VIH con la combinación de interferón + ribavirina adicionando antirretrovirales por las interacciones farmacológicas que incluyen la posibilidad de mayor hepatotoxicidad; de hecho, la HAART (terapia antirretroviral altamente activa) por sí sola eleva las enzimas hepáticas. El uso simultáneo de ribavirina con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (zidovudina y D4T) inhibe la fosforilación de las últimas y, por el contrario, la fosforilación de la didanosina se incrementó por la ribavirina.<sup>52</sup>

### **Exposición nosocomial**

Después de un accidente (pinchazo) con una aguja hueca contaminada con sangre de un paciente conocido portador del virus de la hepatitis C, se debe evaluar el estado serológico del accidentado, si es sero-negativo, a las tres semanas se debe realizar una prueba cualitativa de RNA-viral mediante PCR, si se detectan partículas virales, se le administrará interferón convencional durante 12 semanas a razón de tres millones, tres veces a la semana y se volverá a evaluar para verificar la eliminación viral. Por otro lado, si el accidentado fuera sero-positivo, se evaluará si la infección está activa mediante enzimas hepáticas y carga viral y de

acuerdo a esto, se dará tratamiento combinado al paciente por un año. Por último, no hay estudios acerca de la utilización de ribavirina e interferón pegilado en estos casos.

Algunas opciones terapéuticas que deberán probar su utilidad en el futuro son: la amantadina, conocido agente antiviral contra el virus de la influenza A, se ha utilizado, incluso, como terapia triple, interferón + ribavirina + amantadina sin generar datos sólidos de una tasa mayor de respuesta sostenida, al igual que el uso del ácido ursodeoxicólico, micofenolato de mofetilo e interleucinas 2, 10 y 12.<sup>53-57</sup>

La cirrosis hepática y el hepatocarcinoma provocados por la infección crónica del virus de la hepatitis C, son la causa principal de trasplante hepático; sin embargo, la reinfección del injerto es muy frecuente (hasta 70%), en parte por el estado de inmunosupresión requerida, aunque la supervivencia a cinco años es de 75%, son necesarias nuevas terapias para mejorar el resultado de los trasplantes, ya sea previniendo la reinfección o con tratamientos más eficaces para eliminar el virus.<sup>58,59</sup>

### **Conclusiones**

La infección por VHC reviste una trascendental importancia en todos los sistemas de salud de nuestro país, ya que si se trasladan los datos estadísticos de 170 millones de infectados a nivel mundial, que es tres veces más en lo referente a las personas infectadas con VIH y que el costo-beneficio del tratamiento actual para el virus de la hepatitis C sigue siendo bajo (55% promedio tendrán respuesta sostenida) y el costo promedio anual por paciente es de \$150,000 pesos. Por otro lado, lo ideal es atender pacientes con hepatitis C sin enfermedad agregada y factores favorables de respuesta, pero en la práctica clínica es más frecuente encontrarlos con padecimientos agregados, como diabetes mellitus, hipertensión arterial y otras, lo que genera interacciones potenciales farmacológicas nocivas. Se espera que en el futuro existan terapias más eficaces, con mayor tolerabilidad y con costos más equilibrados.

El desarrollo de una vacuna contra la hepatitis C no se vislumbra en un futuro inmediato por la rapidez de las mutaciones del virus, un problema muy semejante para la fabricación de una vacuna contra el VIH.

Los pacientes que no responden al tratamiento combinado o que sufren recaída después de completar un año de tratamiento deberán esperar el surgimiento de nuevas terapias.

## REFERENCIAS

1. Houghton M, Choo QL. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
2. Hoofnagle J, Tralka T. The National Institute of Health Consensus development conference: Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26 (Suppl 1):2-10.
3. Dehesa M. Consenso Mexicano de Hepatitis Viral. Julio, 1999.
4. Mansell CJ, Locamini SA. Epidemiology of hepatitis C in the east. *Semin Liver Dis* 1995;15:15-32.
5. Georg M, Laurer B, Walker D. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345(5):41-53.
6. Mitsuit T, Iwano K, *et al.* Hepatitis C virus infection in medical personal after needlestick accident. *Hepatology* 1992;16:1109-14.
7. Uribe M, Méndez-Sánchez N. Consenso de hepatitis C en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67(Suppl 2):95-97.
8. Harris HE, Ramsay ME, *et al.* Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study. *BMJ* 2002;324:450-7.
9. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl 1):9-16.
10. Farci P, Alter HJ, *et al.* Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1996;335:631-4.
11. Laner GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345: 41-52.
12. Hayek T, Markel A, *et al.* Retroperitoneal lymphadenopathy: an extrahepatic feature of chronic active hepatitis. *Postgrad Med J* 1994;70:380-2.
13. Hermine O, Lefriere F, *et al.* Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
14. Alberti A, Chemelle L, *et al.* Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl 1):17-24.
15. Farci P. Milestones in liver disease. *J Hepatol* 2002;36:582-5.
16. Barten Schlager R, *et al.* Kinetic and structural analysis of hepatitis C virus poliprotein processing. *J Virol* 1994;68:5045-55.
17. Dehesa M. Hepatitis por virus C. *Pub Graopondi, Diagnóstico* 2001;p:7.
18. Pawlotsky JM, *et al.* What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatol* 1998;27(6):1700-2.
19. Pawlotsky JM, Bouvier AH, *et al.* Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology* 2000;32(3):654-9.
20. Greth D. Diagnostic test for hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl)435-75.
21. Sarrazin C, *et al.* Assessment by transcription mediated amplification of virologic response in patient with chronic hepatitis C virus treated with Peginterferon alfa 2-a. *Clin Microbiol* 2001;39(8):2850-5.
22. Enomoto M, *et al.* Comparison of real-time quantitative polimerase chain reaction with three other assays for quantization of hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(8):904-9.
23. Furusyo N, *et al.* Hepatitis C virus (HCV) RNA level determined by second generation branched DNA probe assay as predictor of response to interferon treatment in patient with HCV viremia. *Dig Dis Sci* 2002;47(3): 535-42.
24. Saldanha J, *et al.* The Who Collaborative Study Group. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. *Vox Sang* 1997;76:149-58.
25. Mellor J, *et al.* Genotype dependence of hepatitis C virus load measurement in commercially available quantitative assays. *J Clin Microbiol* 1999;37(8): 2525-32.
26. Martinot Peignoux M, *et al.* A new step toward standardization of serum hepatitis C virus -RNA quantification in patient with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31(3):726-9.
27. Hoofnagle JH, Muller KD, *et al.* Treatment of chronic non-A, non-B Hepatitis with recombinant human alpha interferon: a preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
28. Di Bisceglie A. Advances in the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl 1):1-3.
29. Shiffman M. Use of high-dose interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl 1):25-34.
30. Davis G. Combination therapy with interferon alfa and ribavirin as retreatment of interferon relapse in chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19 (Suppl 1):49-56.
31. Lam NP, Neumann AV, *et al.* Biphasic viral clearance of HVC genotype 1 during high dose INF induction treatment. *Gastroenterology* 1998;114:1282.
32. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999;19 (Suppl 1):17-24.
33. Gish R. Standards of treatment in chronic hepatitis C. *Semin in Liver Dis* 1999;19(Suppl1):35-48.
34. Zeuzem S, Feinman SV, *et al.* Peginterferon alfa 2a in patient with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
35. Berenguer M, Wright TL. Are HVC-infected individual candidates for Hepatitis A vaccine? *Lancet* 1998;315:924-5.
36. Marcellin P, Boyer N, *et al.* Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HVC-RNA in patient with chronic hepatitis C and sustained response to interferon alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997;127: 875-81.
37. International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, February 1999. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
38. Serfaty L, Aumaitre H, *et al.* Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:1435-40.
39. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy *versus* immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;133:665-75.
40. Garcia G, *et al.* Liver biopsy in chronic hepatitis C. Routine or selective. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3053-4.
41. Steven K. Approach patient with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;136:747-57.
42. McHutchison J, Younossi Z. Treatment strategies for hepatitis C; aking the best of limited options. *Cleve Clin J Med* 2000;67(7):114-7.
43. Polynard T, McHutchison J, *et al.* Is an "a la carte" combination interferon alpha 2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patient with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:211-8.
44. Lampertico P, Rumi M, *et al.* A multicenter randomised controlled trial recombinant interferon-alpha 2b in patient with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology* 1994;19:19-22.
45. Vogel W, Graziadei I, *et al.* High-dose interferon alpha 2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: a pilot study.

- Dig Dis Sci 1996; 41(suppl 12):81-85.
46. Criber B, Rey D. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995;9:1131-6.
  47. Thomas DL, Shih JW, *et al.* Effect of human immuno-deficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996; 174:690-5.
  48. Poi S, *et al.* Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J Hepatology* 1998;28:945-50.
  49. Piroth L, Duong M, *et al.* Does hepatitis C virus coinfection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patient? *AIDS* 1998; 12:381-8.
  50. Sánchez-Quijano A, Andreu J, *et al.* Influence of human immuno-deficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis* 1995;14:949-53.
  51. Hartman NR, Ahluwalia GS, *et al.* Inhibitors of dehydrogenase stimulate the phosphorylation of the antihuman immuno-deficiency virus nucleosides 2,3 dideoxyadenosine and 2,3 dideoxynosine. *Mol Pharmacol* 1991;40:118-24.
  52. Gary L, David R. Future option for the management of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19 (Suppl 1):103-12.
  53. Smith JP. Treatment of chronic hepatitis C with amantadine. *Dig Dis Sci* 1997;42:1681-7.
  54. Fried MW. Advances in therapy for chronic hepatitis C. *Clin Liv Dis* 2001;5: 1009-23.
  55. Zobair M, Younossi Z. The roles of amantadine, rimantadine, ursodeoxycholic acid, and NSAIDs, alone or in combination with alpha interferon, in the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl 1):95-102.
  56. Afdhal N, Flamm S. Pegylated (40 kda) interferon alfa 2a in combination with ribavirin, micophenolate mofetil, amantadine or amantadine plus ribavirin in patients that did not respond to rebetron therapy: a preliminary report of randomized, multicenter study. *Dig Dis* 2001:20-23.
  57. Feray C, Caccamo L, Alexander GJ, *et al.* European Collaborative Study on Factors-influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 117: 619-25.
  58. Detre KM, Belle SH, *et al.* Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hepatitis Rev* 1996;2:219-28.

## Artículo de revisión

# Síndrome de desgaste laboral en el médico

Leticia Rodríguez Pimentel,\* Rodolfo Silva Romo,\* Luis Ruiz,\*\* Sergio Beltrán Parraga,\* Federico Solís,\* Amada Wilkins Gámiz,\* Teresa Than Gómez\*

### Resumen

En la actualidad se reconoce el papel que tiene en los trabajadores de la salud el estrés relacionado con su labor. El "síndrome de desgaste laboral o *burnout*" se define como un estado de desgaste físico, emocional y mental que ocurre como resultado de la interacción prolongada con gente en situaciones que son emocionalmente demandantes. En su forma extrema causa sentimientos de insatisfacción, desesperanza, actitudes negativas hacia el trabajo, la vida y las personas. Es potencialmente peligroso no sólo para el personal de salud y los pacientes, sino también para las instituciones en las que se labora, lo que contribuye al deterioro de la calidad de la atención médica.

**Palabras clave:** desgaste laboral, estrés, trabajadores de la salud.

### Introducción

El estrés, llamado por algunos autores *distress*,<sup>1</sup> origina una serie de respuestas fisiológicas y emocionales que, en cierta medida, nos ayudan a realizar nuestras actividades de manera óptima (figura 1). Cuando el estrés es excesivo, puede sobrepasar los mecanismos de adaptación del individuo y volverse perjudicial.

Para designar al estrés laboral excesivo se creó el término *burnout*, que puede traducirse como desgaste laboral y al que se le han conferido diversas definiciones:

- "Síndrome indistinguible de la neurosis depresiva".<sup>2</sup>
- "Fatiga y frustración originadas por la devoción a una causa, forma de vida o interrelación que falla en producir la recompensa esperada, las posibles consecuencias son la depresión y la desilusión".<sup>3</sup>

\* Servicio de admisión continua.

\*\* Servicio de psiquiatría.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dra. Leticia Rodríguez Pimentel. Servicio de admisión continua. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional S XXI. Av. Cuauhtémoc núm. 330, col. Doctores. Tel.: 5678-0324, 5627-6900, ext. 1072. E-mail: lropi@yahoo.com  
Recibido: abril, 2003. Aceptado: junio, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Abstract

Nowadays, it is recognized the importance of job-related stress or burnout in health professionals. Burnout is defined as a state of physical, emotional, and mental exhaustion that occurs as a result of intensive involvement with people over long periods of time in situations that are emotional demanding. In its extreme form there are feelings of dissatisfaction, hopelessness, negative attitudes toward work, life, and other people. It is potentially dangerous not only for the staff and the patients, but also for the institutions in which they interact, contributing to impairment the quality of health care.

**Key words:** burnout, stress, health workers.

• "Pérdida progresiva de idealismo, propósito y preocupación, como resultado de las condiciones de trabajo".<sup>4</sup>

• "Pérdida de interés y de toda emoción hacia la gente para la que se trabaja, tratándolos de forma apartada o aún deshumanizada".<sup>5</sup>

Las consecuencias de este síndrome originan un deterioro en la calidad de los servicios y son un factor notable de solicitudes de cambios de adscripción, ausentismo, baja moral, y desinterés.

Más aún, este síndrome se correlaciona con disfunción personal, causando fatiga física, insomnio y problemas familiares y maritales.<sup>1,5</sup>

En algunos estudios se ha encontrado que en los médicos el suicidio, el alcoholismo y la adicción a las drogas son más frecuentes que en otros profesionistas.<sup>6-8</sup>

Para ciertos grupos de población médica y paramédica, el desgaste laboral reviste mayor importancia; por ejemplo, la concentración de catecolaminas urinarias se incrementa en forma importante durante el embarazo en doctoras y enfermeras durante sus actividades profesionales, originando disminución del flujo uterino secundario.<sup>9,10</sup>

El grado de estrés general objetivo del ambiente laboral está determinado por el balance entre las demandas de trabajo, el apoyo y los obstáculos; es decir, pocos recursos y deficiente equipo. También existe el ambiente subjetivo,

dado por la personalidad, las creencias y las experiencias pasadas que influyen en cómo es percibido el ambiente objetivo.

Un aspecto que ayuda a luchar contra el estrés es la calidad del apoyo que se recibe de otras personas, como colegas, familiares, pacientes y administradores.<sup>11,12</sup>

En el cuadro 1 se muestran los grados y signos de estrés en los médicos.<sup>13</sup>

**Cuadro 1.** Grados y signos de estrés en el médico

<i>Etapas</i>	<i>Grados</i>	<i>Características</i>
1	Leve a moderado	Dificultad para levantarse por la mañana, fatiga, quejas somáticas
2	Moderado	Perspectivas negativas, cinismo, aislamiento, suspicacia, sobreinvolucro
3	Severo	Ausentismo, retardos, disgusto, uso de alcohol o drogas
4	Extremo	Aislamiento y riesgo suicida

Tomado de: Holland JC, Rowland J. Handbook of psychooncology. Oxford University Press, 1989.

El trabajo no es la única fuente de estrés: la familia, las actividades recreativas y otras responsabilidades pueden ser factores de apoyo o, bien, ser estresores a la vez; por ejemplo, si los compromisos sociales y familiares duran más de lo esperado y comprometen el tiempo de consulta o cirugía, y viceversa, las cirugías largas pueden acortar el tiempo que se pasa en actividades familiares o recreativas.

En algunas ocasiones, los factores que originan estrés también pueden actuar como apoyo, como en el caso de algunas personas que acuden a trabajar para escapar de presiones domésticas.<sup>14</sup>

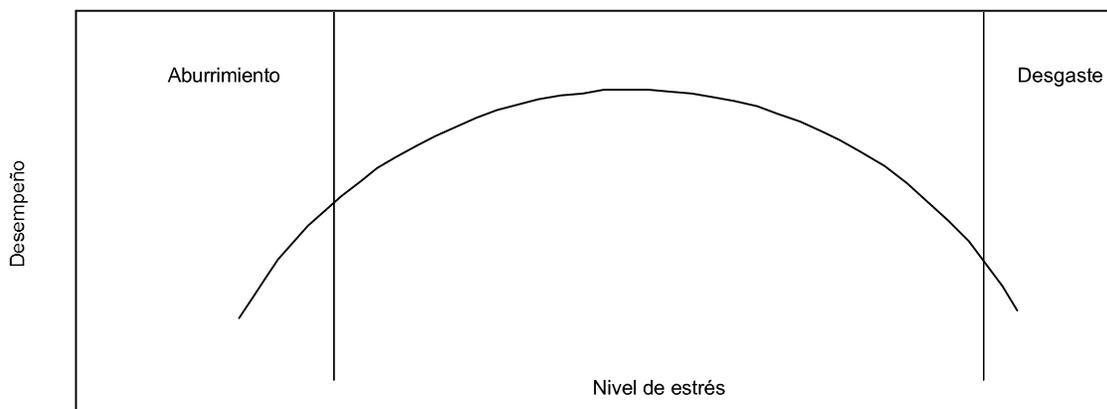
Con respecto a los médicos en adiestramiento, se ha comprobado que la presión del tiempo y la privación de sueño es la causa principal de estrés y conduce a una reducción en la capacidad de aprendizaje, afecta adversamente la atención médica y disminuye la habilidad de responder a problemas urgentes.<sup>15-18</sup>

No es posible, con base en los datos publicados, hacer comparaciones entre el estrés del médico y el estrés de otros trabajos. De hecho, es inadecuado hacer dicha comparación, ya que no hay una forma válida y confiable de medir la importancia relativa de los distintos factores que expliquen por qué la gente responde de manera tan diferente al estrés.

**Personalidad**

La percepción y la respuesta de la gente al estrés están influidas no sólo por el apoyo social sino por la personalidad, los antecedentes y las actitudes.<sup>19</sup>

Krakowski (1982) encontró que todos los médicos encuestados en una muestra al azar se declararon a sí mismos como compulsivos, 80% cumplió tres de cinco criterios y 20% cuatro de cinco. Estos criterios incluían: restricción para expresar emociones cálidas, perfeccionismo, imposición, devoción excesiva al trabajo y a la productividad, exclusión del placer y del valor de las relaciones interpersonales e indecisión.<sup>20</sup>



**Figura 1.**

Gabbarid caracterizó la psicología del médico como una tríada de compulsiones consistente en dudas, sentimientos de culpa y un sentido exagerado de responsabilidad.<sup>21</sup>

Las personas con conducta tipo A pueden organizar su día de manera diferente y percibir y responder a la sobrecarga de trabajo de manera distinta a las personas con conducta tipo B. Por ejemplo, los médicos con conducta tipo A pueden tomar más compromisos, estar más involucrados en la práctica médica y percibir más estresores, pero reportan bajos niveles de estrés como parte de un mecanismo de negación de esa presión. Además, son más impacientes con los enfermos que llegan tarde y tienen dificultad para involucrarse en su propia vida familiar.<sup>18</sup>

Se sabe que la habilidad de ser flexible modera ciertos estresores en los sujetos propensos a la ansiedad y a la dependencia de otras personas; para mantener su autoestima se puede incrementar el efecto de los estresores.

### **Estrés en el médico familiar**

La mayor parte de los estudios sobre estrés ocupacional se enfocan en aspectos como la sobrecarga de trabajo, el conflicto, el tedio y un pobre ambiente de trabajo. En trabajadores manuales, esta carga excesiva se asocia con prisa, errores, tensión y rabia.<sup>18</sup>

La sobrecarga de trabajo es el estresor más comúnmente señalado por el médico familiar. Los pacientes tienen la impresión de que se les apresura, de que no se les escucha, de que no se les explica adecuadamente. Cartwright<sup>22</sup> encontró que alrededor de la mitad de los médicos familiares se sienten frustrados por consultas triviales, innecesarias o inapropiadas. La prevalencia de desgaste se reporta en más de la mitad de ellos.<sup>22-26</sup>

### **Estrés en cirujanos**

Bosk<sup>27</sup> realizó un estudio acerca del estrés de los cirujanos y sus familias y concluyó que la cirugía es estresante, en parte por las consecuencias reales o potenciales de errores.

Encuestas realizadas entre médicos en adiestramiento indicaron que 93% de ellos considera su rotación por el área de cirugía como la más estresante, seguida de la medicina interna.

Los mismos autores identificaron que los estudiantes que seleccionaron a la cirugía a pesar de verla como la más estresante de las especialidades, tenían un perfil de personalidad distintivo: "extremada autoconfianza, autoritarismo,

intolerancia a la ambigüedad y ajuste a una carrera que proporciona estatus y recompensa económica".<sup>6</sup>

Al comparar tasas de mortalidad estandarizadas no hay pruebas de que los cirujanos mueran más jóvenes con respecto a la población general;<sup>28-30</sup> existen estudios que relacionan una frecuencia cardíaca mayor en los cirujanos, pero al utilizar monitores de consumo de oxígeno, este incremento puede explicarse por más actividad física y altas temperaturas en la sala de operaciones. Sin embargo, la frecuencia cardíaca puede aumentar considerablemente cuando los cirujanos deben realizar procedimientos difíciles y se reportan estresados.

Las catecolaminas y el cortisol, teóricamente, tienen un rol positivo para lidiar contra el estrés, pero cantidades excesivas de ambas hormonas pueden causar daño a órganos vitales y vasos sanguíneos, incrementando el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Las muestras de orina de 24 horas recolectadas para medir el ácido vanilmandélico (metabolito común de la adrenalina y la noradrenalina) entre cirujanos y anestesiólogos han sido iguales a las producidas por gente sana de la población general, lo que es contrario a los resultados del estudio de Payne y col.,<sup>31</sup> que detectaron que la medición de cortisol urinario en cirujanos es mayor, reflejando estrés crónico.

En 1982, Bates<sup>32</sup> preguntó a diversos grupos de médicos qué tan frecuentemente se sentían exhaustos al llegar a casa después de un día de labores: 20% indicaron que esto ocurría frecuentemente, pero estas respuestas comparadas con las de sus esposas discreparon notablemente, ellas indicaron que esto ocurría con frecuencia en 80% de los casos.

Estos resultados, según Linn y Zeppa,<sup>6</sup> indican que los cirujanos tienen confianza en lidiar contra el estrés, pero esta confianza puede conducirlos a represión o negación y a que sus parejas quizá tengan una mejor comprensión del costo de su profesión.

### **Estrés en doctoras**

Los movimientos femeninos y la legislación laboral actual han hecho que las mujeres se incorporen, cada día en mayor número, a la fuerza laboral, incluyendo profesiones como la médica.

Young<sup>33</sup> indicó que el género ya no es un factor tan importante como anteriormente lo era al promover la confianza de los pacientes, sino más bien, el percibir al médico como técnico y socialmente competente.

Mediante videotapes de entrevistas médicas durante el examen clínico de niños, se demostró que las peditras tie-

nen mayores niveles de comunicación empática. Asimismo, las psiquiatras tienen mayor número de pacientes de su propio género.

Aunque se ha reducido el prejuicio con respecto al ingreso en la carrera de Medicina, aún puede ser una fuente de estrés importante, como cuando se añade el hecho de pertenecer a minorías raciales.

Algunas especialidades tienden a causar más ansiedad y limitaciones en las doctoras, como la cirugía ortopédica, en la que se piensa que un hombre fuerte es más adecuado para ella.

Una segunda fuente de estrés en las doctoras es la "fragmentación", término indicado por Goode (1960), y que es el resultado de llevar dos o más roles importantes, como el de ser esposa, madre y doctora.

Una tercera fuente de estrés es un conflicto interno de valores, siendo la culpa, la preocupación y la crisis de identidad las consecuencias de no sentir éxito en ambos roles.

No hay una respuesta definitiva a la pregunta de si las doctoras se adaptan de una manera distinta a los doctores a las presiones de la vida. Parece ser que las mujeres, en mayor grado que los hombres, disminuyen o diluyen el trabajo profesional; frecuentemente tienen un trabajo con horario parcial o son asalariadas.<sup>34-36</sup>

### **Estrés en servicios de urgencia, terapia intensiva y oncológicos**

El estrés ha sido más estudiado en los servicios de urgencias, terapia intensiva y oncológicos. En los servicios de urgencias existe como causa principal de estrés la presión del tiempo, ya que los médicos deben tomar decisiones rápidas y críticas en un ambiente cargado de estímulos sensoriales, existiendo siempre el miedo a una decisión equivocada, puesto que hay discordancia entre lo que los pacientes consideran una urgencia y lo que los médicos opinan.

Entre los trabajos publicados al respecto, en 1989 un estudio realizado en médicos que trabajaban en servicios de urgencias de diversos hospitales de la ciudad de Los Ángeles, California, Estados Unidos, reveló que 60% de los médicos encuestados tenían un nivel medio a alto de fatiga emocional; 78% niveles de medio a alto de deshumanización y 84% niveles de medio a alto de insatisfacción en el trabajo.<sup>37</sup>

Ya se han descrito las fuentes de estrés en servicios con alta tecnología (cuadro 2).<sup>38,39</sup> En el área oncológica, se agre-

ga la frustración por los limitados éxitos terapéuticos (cuadro 3) que pueden alcanzarse.<sup>40-44</sup>

#### **Cuadro 2.** Fuentes de estrés en servicios con alta tecnología

1. Alta morbilidad y mortalidad
2. Tecnología compleja
3. Alta frecuencia de decisiones de vida o muerte
4. Atención de pacientes con enfermedades terminales
5. Conflictos del equipo de trabajo
6. Enfermedades debilitantes y estigmatizantes
7. Pacientes "difíciles" (excesiva dependencia, agresivos, falta de cooperación)
8. Producir dolor como parte de un tratamiento
9. Pacientes con ideas suicidas

Tomado de: Heart Lung 1975;4:252.

#### **Cuadro 3.** Otros factores causantes de estrés e insatisfacción en la práctica médica

1. Insuficiente personal
2. Demandas médico-legales
3. Falta de oportunidad para llevar a cabo otras actividades profesionales, como la enseñanza y la investigación
4. Consideraciones financieras
5. Insuficientes facilidades médicas (ejemplo, falta de camas para hospitalización)
6. Aislamiento debido a la especialización
7. Diversos aspectos administrativos
8. Asegurarse de continuar en la competencia médica
9. Miedo a la violencia contra el médico y/o sus familiares por pacientes disgustados

Tomado de: JAMA 1979;241:1483.

### **Demandas médico-legales y estrés**

Se sabe que el incremento en demandas médico-legales ha conducido a una medicina defensiva. Esto se refleja al indicar un mayor número de exámenes de laboratorio y gabinete de manera innecesaria, incrementando el costo de la atención médica y alterando la relación médico-paciente, viendo en ocasiones al paciente como un futuro adversario en los juzgados, lo que aumenta significativamente el estrés del médico.

Se han reportado los efectos que las demandas médico-legales tienen sobre el quehacer médico. Charles y col.<sup>45,46</sup> señalaron que después de un incidente de este tipo, los médicos ordenaron más exámenes en 68% de los casos, 28% dejaron de realizar ciertos procedimientos; 42% dejaron de ver cierto tipo de pacientes, 43% consideraron retirarse y 32% desalentaron a sus hijos a seguir esta profesión.

### Potencial de estrés del trabajo

El trabajo tiene un papel básico en la existencia humana por la gran cantidad de tiempo que se le dedica y porque permite cubrir necesidades económicas, psicológicas y sociales. La importancia que tiene el trabajo en la vida de las personas varía de una a otra y es un componente central del conjunto de beneficios, valores y actitudes que constituyen su significado.

Al medir la capacidad de un trabajo para producir estrés laboral, se aprecia que algunas pruebas científicas cuantifican sólo aspectos afectivos individuales, ignorando el ambiente de trabajo.<sup>47</sup>

El hecho de facilitar equipo y recursos de trabajo adecuados, tiempo para adquirir nuevas habilidades y conocimientos<sup>48</sup> y ayudar en el desarrollo de sistemas de apoyo social pueden hacer mucho por disminuir las experiencias potencialmente dañinas a los médicos y pacientes.

### Mecanismos de defensa

Pearlin y Schooler (1978)<sup>49</sup> indicaron que los mecanismos de defensa de racionalización, negación y proyección eran menos efectivos en controlar el estrés en el ambiente de

trabajo que en otros aspectos de la vida, tales como problemas económicos y familiares, lo que sugiere que el sistema de trabajo está más controlado por terceros.

Aunque los individuos pueden modificar el estrés llevando un estilo de vida más saludable, frecuentemente estas recomendaciones son difíciles de alcanzar.

Además de los mecanismos de defensa más utilizados por el médico para luchar contra el estrés laboral (apoyo familiar, consulta con colegas, vacaciones, lectura, actividades recreativas, *hobbies* y ejercicio), se han descrito otras formas<sup>50</sup> que son utilizadas para evitar el estrés personal y organizacional:

- “Facilitación”, servirse de otros profesionales proporcionando supervisión en vez de trabajar directamente con pacientes.

- “Disolución”, trabajar en un plano abstracto con la “comunidad”, manteniendo una autoimagen idealizada de las interrelaciones de trabajo.

Los psiquiatras con cierta frecuencia pueden utilizar procedimientos técnicos para minimizar el efecto de lidiar con pacientes alterados, dando prioridad a la clasificación de las enfermedades, uso del paradigma de enfermedad orgáni-

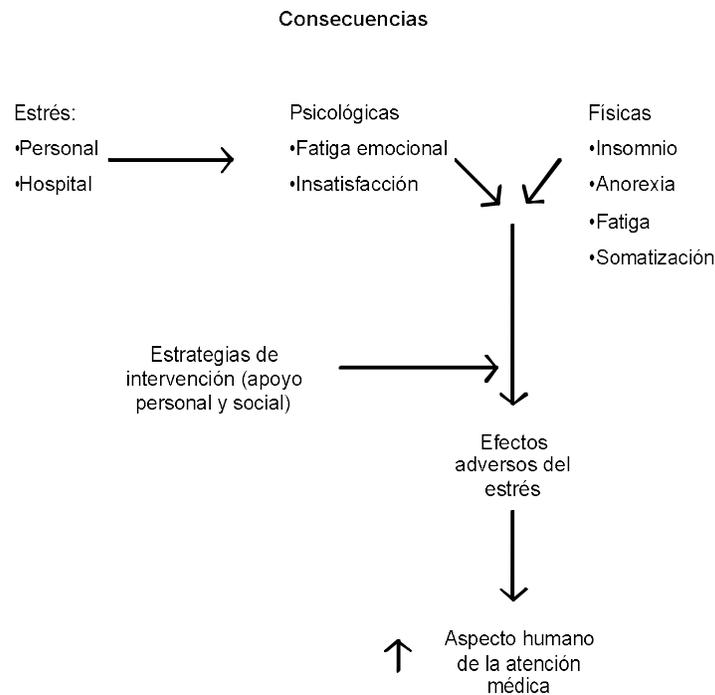


Figura 2. Estrés médico. Tomado de: J Pers Soc 1982;42:707.

ca y de intervenciones farmacológicas, o bien, consultando un grupo restringido de pacientes o condiciones, o destacando los límites profesionales y las responsabilidades, adoptando un rol autoritario rígido.

Como se mencionó en un principio, no todo estrés es *distress*. Los médicos obtienen gratificación personal en la atención de pacientes. Entre los motivos de satisfacción de la práctica médica se han identificado los siguientes (cuadro 4):<sup>51</sup>

**Cuadro 4.** Motivos de satisfacción de la práctica médica

1. Diagnóstico acertado y terapia exitosa
2. Servicios a la humanidad y buena relación médico-paciente
3. Respeto y aprecio de los pacientes y la comunidad
4. Enseñanza
5. Investigación
6. Administración

Tomado de: JAMA 1979;241:1483.

La salud, no sólo la enfermedad, es dinámica, debe ser entonces orientada a la participación, si bien el trabajo en el área de la salud se asocia con considerable estrés, es también una oportunidad para el desarrollo de la personalidad y la autorrealización.

Puesto que el desgaste laboral está influido por aspectos de organización que regulan los suministros, las metas y las posibilidades de crecimiento de sus empleados, el aspecto administrativo<sup>52,53</sup> es una piedra angular no sólo en la cantidad y en la calidad técnica, sino también en la calidez con la cual se proporciona la atención médica.

El médico debe estar consciente de los aspectos que más influyen en la producción de este síndrome, para emplear recursos que lo contrarresten, evitando efectos adversos en su salud física y mental (figura 2).

Ya se han sugerido medidas de adaptación contra el estrés médico (cuadro 5).<sup>54-57</sup>

**REFERENCIAS**

1. Coomber S, Todd C, Park G, Baxter P, Firth-Cozens J, Shore SS. Stress in UK intensive care unit doctors. *Br J Anaesth* 2002;89:873-81.
2. Pines A, Aronson E, Kafry D. *Burnout: from tedium to personal growth*. New York: The Free Press, 1981.
3. Freudenberg HJ, Richelson G. *Burn-out: the high cost of high achievement*. Garden City: Anchor Press, 1980.
4. Edelwich J, Brodsky A. *Burn-out: states of disillusionment in the helping professions*. New York: Human Sciences Press, 1980.

5. Maslach Ch, Jackson S. *Maslach burnout inventory 1986*, 2<sup>nd</sup> ed. Washington: Consulting Psychologists Press, Inc.
6. Linn BS, Zeppa R. Does surgery attract students who are more resistant to stress? *Ann Surg* 1984;200:638-43.
7. Vaillant GE, Sobowale NC, McArthur Ch. Some psychological vulnerabilities of physicians. *N Engl J Med* 1972;287:372-5.
8. Hawton K, Clements A, Simikin S, Malmberg A. Doctors who kill themselves: a study of the methods used for suicide. *QJ Med* 2000;93:351-7.
9. Ametz BB. White collar stress: what studies of physicians can teach us. *Psychoter Psychosom* 1991;55:197-200.
10. Kayz. V, Jenkins T, Haley L, Bowes W. Catecholamines levels in pregnant physicians and nurses. A pilot study of stress. *Obstet Gynecol* 1991;77:338-42.
11. Cohen S, Wills TA. Stress, social support and the buffering hypothesis. *Psychol Bull* 1985;98:310-57.
12. Payne R. Organizational stress and social support. In: Cooper CL, Payne R. (eds) *Current concerns in occupational stress*. New York: Wiley and Sons, 1980.
13. Holland JC, Rowland J. *Handbook of Psychooncology*. New York: Oxford University Press, 1989.
14. Cobb S. Presidential Address-1976. Social support as a moderator of life stress. *Psychosom Med* 1976;38:300-14.
15. McCue JD. The distress of internship. Causes and prevention. *N Engl J Med* 1985;312:449-52.
16. Revicki DA, Whitley TW, Gallery ME. Organizational characteristics, perceived work stress, and depression in emergency medicine residents. *Behav Med* 1993;19:74-81.
17. Collier VU, McCue JD, Markus A, Smith L. Stress in medical residency: status quo after a decade of reform? *Ann Intern Med* 2002;136:384-90.
18. Jackson SH. The role of stress in anaesthetists' health and well-being. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:583-602.
19. McCranie EW, Brandsma JM. Personality antecedents of burnout among middle-aged physicians. *Behav Med* 1988;14:39-36.
20. Krakowski AJ. Stress and the practice of medicine II. Stressors, stresses, and strains. *Psychoter Psychosom* 1982;38:11-23.
21. Gabbard GO. The role of compulsiveness in the normal physicians. *JAMA* 1985;254:2926-9.
22. Cartwright A, Anderson R. *General practice revisited: a second study of patients and their doctors*. London: Tavistock Publications, 1981.
23. Thommasen HV, Lavanchy M, Connelly I, Berkowitz J, Grzybowski S. Mental health, job satisfaction, and intention to relocate. Opinions of physicians in rural British Columbia. *Can Fam Physicians* 2001;47:737-44.
24. De Pablo G, Suberviola González JF. The prevalence of the burnout syndrome or professional exhaustion in primary care physicians. *Aten Primaria* 1998;22:580-4.
25. Chambers R, Campbell I. Anxiety and depression in general practitioners: associations with type of practice, fundholding, gender and other personal characteristics. *Fam Pract* 1996;13:170-3.
26. Kapur N, Appleton K, Neal RD. Sources of job satisfaction and psychological distress in GPs and medical house officers. *Fam Pract* 1999;16:600-1.
27. Bosk CL. *Forgive and remember: managing medical failure*. Chicago: Univ. Chicago Press, 1979.

28. Carpenter LM, Swerdlow AJ, Fear NT. Mortality of doctors in different specialties: finding from cohort or 20000 NHS hospital consultants. *Occup Environ Med* 1997;54:388-95.
29. Juel K, Mosbech J, Hansen ES. Mortality and causes of death among Danish medical doctors 1973-1992. *Int J Epidemiol* 1999;28:456-60.
30. Jenkins CD, Zyzanski SJ, Rosenman RH, Cleveland GL. Association of coronary-prone behavior scores with recurrence of coronary heart disease. *J Chronic Dis* 1971;24:601-11.
31. Payne RL, Rick JT, Smith GH, Cooper RG. Multiple indicators of stress in an "active" job-cardiothoracic surgery. *J Occup Med* 1984;26:805-8.
32. Bates E. Doctors and their spouses speak: stress in medical practice. *Social Health Illn* 1982;4:25-39.
33. Young JW. The effects of perceived physician competence on patients-symptom disclosure to male and female physicians. *J Behav Med* 1980;3:279-90.
34. Stewart DE, Ahmad F, Cheung AM, Bergman B, Dell DL. Women physicians and stress. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:185-90.
35. McMurray JE, Linzer M, Konrad TR, Douglas J, Shugerman, *et al.* The work lives of women physicians results from the physician work life study. The SGIM Career Satisfaction Study Group. *J Gen Intern Med* 2000;15:372-80.
36. Frank E, Harvey L, Elon L. Family responsibilities and domestic activities of us women physicians. *Arch Fam Med* 2000;9:134-40.
37. Keller KL, Koenig WJ. Management of stress and prevention of burnout in emergency physicians. *Ann Emerg Med* 1989;18:42-7.
38. Cassem NH, Hackett TP. Stress in the nurse and therapist in the intensive-care and the coronary-care unit. *Heart Lung* 1975;4:252-9.
39. Guntupalli KK, Fromm RE Jr. Burnout in the internist-intensivist. *Intensive Care Med* 1996;22:625-30.
40. Whippen DA, Canellos GP, Cevellis G. Burnout syndrome in the practice of oncology: results of a random survey of 1,000 oncologist. *J Clin Oncol* 1991;9:1916-20.
41. Grunfeld E, Whelan TJ, Zitzelsberger L, Willian AR, Montesanto B, *et al.* Cancer care workers in Ontario: prevalence of burnout, job stress and job satisfaction. *CMAJ* 2000;163:166-9.
42. Kash KM, Holland JC, Breitbart W, Berenson S, Dougherty J, *et al.* Stress and burnout in oncology. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:1621-33.
43. Spinetta JJ, Jankovic M, Ben Arush MW, Eden T, Epelman C, *et al.* Guidelines for the recognition, prevention, and remediation of burnout in health care professionals participating in the care of children with cancer: report of the SIOP Working Committee on Psychosocial Issues in Pediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:122-5.
44. Lopez-Castillo J, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Luna JD, Catalan J. Emotional distress and occupational burnout in health care professionals serving HIV-infected patients: A comparison with oncology and internal medicine services. *Psychother Psychosom* 1999;68:348-56.
45. Charles SC, Wilbert JR, Kennedy EC. Physicians' self-reports of reactions to malpractice litigation. *Am J Psychiatry* 1984;141:563-5.
46. Charles SC, Wilbert JR, Franke KJ. Sued and non sued physicians' self-reported reactions to malpractice litigation. *Am J Psychiatry* 1985;142:437-40.
47. Hammer A. *Coping resources inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1988.
48. Kushiner T, Cohen AH, Kitai E. Continuing medical education and primary physicians' job stress, burnout and dissatisfaction. *Med Educ* 2000;34:430-6.
49. Pearlman LI, Schooler C. The structure of coping. *J Health Soc Behav* 1978;19:2-21.
50. Margison FR. *Stress in psychiatrists*. In: *Stress in health professionals*. London: John Wiley and Sons, 1987;pp:107-24.
51. Mawardi BH. Satisfactions, dissatisfactions, and causes of stress in medical practice. *JAMA* 1979;241:1483-6.
52. Smith R. Why are doctors so unhappy? There are probably many causes, some of them deep. *BMJ* 2001;322:1073-4.
53. Freeborn DK. Satisfaction, commitment, and psychological well-being among HMO physicians. *West J Med* 2001;174(1):13-8.
54. Quill TE, Williamson PR. Healthy approaches to physicians stress. *Arch Intern Med* 1990;150:1857-6.
55. Pérez MA. *Stress: Vida o muerte. Cómo controlarlo*. 2ª ed. México: Carisma, 1992.
56. Potter EA. *Preventing job burnout. Transforming work pressures into productivity*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1987.
57. Mingote AJC, Pérez CF. *El estrés del médico. Manual de auto ayuda*. Madrid: Díaz de Santos, 1999.

## Artículo de opinión

### Observa, aprende y reflexiona

*Carlos Gerardo Esquivel Molina\**

Hablar de investigación es fácil, mantenerse dentro de ella es difícil y vivir para ésta, algunas veces es casi imposible. Así, la ciencia, con su ciclo interminable que asegura que todo conocimiento es un principio, que también es un fin y viceversa, ha de ser motivo de infinitas reflexiones sobre el método científico, con sus aciertos y errores, para hacer y quehacer de la investigación en cualquiera de sus ramas, en este caso, en la medicina.<sup>1,5,6</sup>

En México, la investigación científica en el ámbito de la medicina, se maneja con cifras muy raquíticas y los presupuestos los son más. En 1995 el porcentaje del producto interno bruto destinado a la investigación en general fue de .35% y en el 2002 de .45%, según CONACYT y llegará tan sólo al 1% para el año 2006.<sup>7</sup> En los países industrializados se llega, incluso, hasta el 10%. Por otro lado, la mayor parte de las revistas mexicanas prácticamente publican artículos de revisiones no sistemáticas, de opinión, de reflexión (como el presente), de cultura general y un reducido porcentaje de proyectos originales de buena calidad. Las cifras son elocuentes, la publicación del trabajo científico mexicano en revistas extranjeras es el siguiente: la UNAM tiene un 32%, los institutos nacionales 20%, el IMSS tan sólo 16% y la contribución a nivel mundial es sólo de .3%, y en 1999 fue de 721 autores-investigadores en medicina y 5.3 graduados en doctorado por millón de habitantes.<sup>2-4</sup> En términos generales, simples y sin temor a equivocarse, en nuestro país se habla más sobre ciencia e investigación que lo que realmente se realiza en términos de producción científica estrictamente hablando. La honestidad, filosofía, epistemología, ética y sus derivados son las bases morales del científico, pero esto no lo es todo; el perfil del científico mexicano es aquel que debe contar con la conciencia moral, además conozca la metodología, epidemiología y sobre todo el soporte

bioestadístico y matemático con sus conceptos, definiciones e interpretaciones, que es lo más importante para poder considerar a un científico en toda la extensión de la palabra.

En la actualidad, la ciencia y la tecnología extranjera rebasan las expectativas nacionales sobre investigación, aunado a la estrechez de algunos artículos mexicanos publicados en revistas extranjeras que sólo satisfacen el ego y engruesan el currículo del autor y, por otra parte, su contenido algunas ocasiones no se ha aplicado en nuestro medio, hostil, apático y económicamente deficiente. El panorama a futuro en México es desalentador para la investigación científica, donde por décadas, las prioridades para el gobierno han sido cubrir las necesidades de asistencia social de un pueblo que sufre injusticia social y demanda la cobertura de las necesidades básicas de supervivencia.

La tendencia actual de la investigación en medicina en nuestro medio, es la tendencia del sistema de investigación estadounidense, con sus ideas y proyectos que en muchas ocasiones la infraestructura de las unidades de investigación en nuestro país es deficiente. Otro obstáculo muy importante es el idioma inglés, que muchos de los investigadores mexicanos no dominan.

Por otra parte, en la actualidad, en el ámbito político, los gobiernos de Estados Unidos y México no han logrado consolidar un ambiente de cooperación, sino por el contrario, es de resentimiento y poco interés por los proyectos compartidos, ya que la actitud pacifista de México ante la guerra contra Irak creó fuertes resentimientos, y por supuesto el tema de la investigación no es la excepción.

Los tiempos han cambiado. Los recursos se tienen; infraestructura científica, conocimientos de informática, pacientes, temas de vigilancia epidemiológica y un amplio terreno que explorar en los extensos ámbitos que nos proporciona la medicina en sus diferentes ramas. Hay caminos o líneas de investigación no explotadas, que por seguir lineamientos pocos factibles, como los modelos estadounidenses, no permiten alcanzarlos y tal vez no se alcanzarán nunca, porque los problemas y las prioridades son distintas a las nuestras. Es momento de tomar las riendas de

\* Medico internista MC. Hospital de Especialidades núm. 71, CMN Torreón, Coahuila. E-mail: cgesqui@hotmail.com  
Recibido: agosto, 2003. Aceptado: agosto, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

nuestra investigación, de comenzar de 0 si es posible y tomar nuestros problemas de salud para investigar con seriedad y dignidad, para incrementar nuestro acervo científico, publicar en nuestro idioma, en nuestras revistas mexicanas con calidad, trabajo arduo y honestidad.

Por otro lado, como no hay observación, reflexión y crítica sin proposición, por mi parte sólo propongo lo siguiente a quien corresponda:

Reforzar los sistemas nacionales de investigación al máximo.

Incrementar las oportunidades para estudiar maestrías y doctorados a personas con interés por la investigación.

A los investigadores clínicos sin títulos de maestros o doctorados estimularlos para que los obtengan.

Apoyo y reconocimientos de las revistas nacionales por parte de los sistemas nacionales e internacionales de investigación.

Incrementar por parte de las revistas nacionales y algunas extranjeras las publicaciones en nuestro idioma.

Dar prioridad a los problemas reales de investigación a nuestro medio.

Apoyo gubernamental económico incondicional para los proyectos bien sustentados de importancia nacional sobre los problemas de salud.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenblueth A. El método científico. México: Ediciones Científicas. La prensa Médica Mexicana, IPN, 1971.
2. Ochoa G. Investigación médica en México. [http://www.reforma.com/salud/articulo/114115/#iniciofactibles de ser investigados](http://www.reforma.com/salud/articulo/114115/#iniciofactibles%20de%20ser%20investigados).
3. Lares Assef I. La investigación Biomédica en Durango. La Salud en Durango 2001; 2(2):3-4.
4. Díaz Barriga AC, Barrón JC, Díaz Barriga F, Torres RM, Spitzer T, Ysunza M. La investigación en el campo del currículo 1982-1992. En: Díaz Barriga A, editor. Procesos curriculares, institucionales y organizacionales. La investigación educativa en los ochenta y perspectivas para los noventa. México: Consejo Mexicano para la Investigación Educativa, 1995.
5. Gibbons M, Limoges C, Nowotny H, Schwartzman S, Scott P, Trow M. La nueva producción del conocimiento. Barcelona: Pomares-Corredor, 1997.
6. Jamous H. Epistemologie sociologique. Cahiers Semestriels, Paris: Antropos, 1968, núm 6.
7. CONACYT. Cierre de ejercicio 2002. Perspectivas para el 2003. <http://www.conacyt.mx/comunicacion/mensajejpa.pdf>

## Artículo de opinión

# Currículum, cruce de prácticas diversas en la universidad mexicana

Juana P. Arellano Mejía,\* Eugenio L. Flamand\*

La globalización, o la americanización, como alguien la llamó, ha obligado a la universidad a redefinir su compromiso social para dar respuesta a las propuestas socioeconómicas de un mundo centrado en expectativas muy específicas, que parecen girar en torno a los requerimientos de los empleadores, lo que se ha llamado la universidad al servicio de la empresa. De esta suerte, la educación superior mexicana que tiene como función sustantiva defender un principio social basado en los postulados revolucionarios, actualmente corre el riesgo de convertirse en un espacio generador de recursos humanos que rápidamente se vuelven obsoletos e innecesarios en los espacios laborales.

Desde la firma del Tratado de Libre Comercio se avisaba a la comunidad escolar universitaria de México que había que renovar la currícula escolar para adecuarla a los vertiginosos cambios sociales, culturales y económicos del mundo; darse prisa para integrar oportunamente a nuestro país en materia educativa. Lo que resulta paradójico es que hayamos aceptado incluirnos en una globalización educativa cuando el nivel académico de la población mexicana corresponde al cuarto año de educación básica.

Desde entonces, las tendencias en materia de renovación curricular en la educación superior siguen líneas de política educativa muy claras:

- La globalización (también) del conocimiento y su valoración económica—la cada vez más imperiosa necesidad de dominio del idioma inglés y de computación.

- El conocimiento privilegiado para las universidades privadas (orientación de mercado).

- La superespecialización—ya no es suficiente contar con un nivel académico de licenciatura y ésta exige, a su vez, una formación balanceada entre habilidades, destrezas y conocimientos.

- La aparición de nuevas tecnologías ha obligado a la universidad a integrar con la misma rapidez los cambios en materia de tecnología al proceso enseñanza-aprendizaje en el aula. En este sentido, se comenzó a pensar en modelos de enseñanza flexibles, generando espacios educativos ya no sólo computacionales sino “virtuales”, relajándose en forma definitiva la presencia de los dos agentes educativos—profesor y alumno—y, junto a ello, en su conjunto, el proceso de enseñanza-aprendizaje tal como lo hemos concebido en los modelos psicoeducativos más novedosos.

- La educación basada en competencias, en actividades combinadas de los recursos personales y las redes de recursos del entorno: conocimientos, saber hacer, cualidades personales, redes profesionales, documentos, bases de datos.

- Modelos curriculares flexibles sustentados en los modelos educativos de las mejores universidades del mundo: Key competencias (Nueva Zelanda), Essential skills (Inglaterra), Project and transfer orient training (Alemania), Employability skills (Canadá), Workplace know how (Estados Unidos).

- Las grandes competencias se sintetizan en: recoger, analizar y organizar información; comunicar ideas e información de forma oral y escrita, trabajar en equipo, resolver problemas, hacer uso de la tecnología, ser capaz de realizar una comprensión intercultural.

En este contexto, como consecuencia de las necesidades del mercado laboral, han surgido procesos exhaustivos de revisión profesional, acreditación y credencialización, y junto a ello aparece un nuevo problema ético: la asistencia a actividades académicas para cumplir con los puntajes, créditos para la certificación, o inclusive para concursar para un plaza laboral.

\* Dirección de Enseñanza, Investigación y Desarrollo de la Clínica Londres, México, DF.

Correspondencia: Lic. Psic. Educ. Juana P. Arellano M. Durango 50-B, Col. Roma, 06700, México, DF.

Recibido: abril, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Una vez que ya revisamos las tendencias de la educación superior, ¿podemos señalar sus retos?, ¿podemos hablar de posibles soluciones?:

1. Recuperar la ética. Realizar la revisión del currículum con todo el carácter de seriedad que tiene; esto quiere decir, realizar el trabajo exhaustivo de diagnóstico situacional del mercado laboral, el diagnóstico del plan curricular vigente en el centro universitario, el trabajo de investigación de seguimiento a egresados, la discusión de modelos educativos, de modelos curriculares, de presupuestos y recursos.

El trabajo lo debe realizar un grupo de expertos en diseño educativo y curricular en planeación educativa, en psicología educativa y en pedagogía, y es necesario involucrar al personal académico de las áreas a modificar, a los directivos del centro universitario. No debe volver a ocurrir la planeación curricular en una sesión de oficina o en un acuerdo entre autoridades de los espacios educativos, que no cuenta con el rigor metodológico de un trabajo de investigación como lo implica realizar un diseño curricular. Continuar insistiendo en que agregar o suprimir horas a una determinada materia escolar no es cuestión de voluntades como tam-

poco del azar. Insistimos, se requiere un análisis curricular riguroso.

2. Recuperar la función sustantiva de nuestras universidades, mantener su función social reproduciendo el conocimiento que se genera en México, servir a México. Durante la planeación salir a visitar el mercado laboral, revisar los problemas del país, conocer el proyecto que se tiene de él y con base en ello generar las respuestas.

3. Buscar redes de vinculación entre el mercado laboral y el educativo.

4. Durante la renovación curricular buscar esa congruencia entre el ser, el deber ser y el deber hacer.

---

#### BIBLIOGRAFÍA

1. ANUIES-UNAM. Calidad e internacionalización de la educación superior. Colección Biblioteca de la Educación Superior, Serie Investigaciones. México: ANUIES, 2001.
2. Gácel-Avila J. La internacionalización de las universidades mexicanas. Serie Investigaciones. México: ANUIES, 2001.
3. Le-Boerf G. Ingeniería de las competencias. Madrid: Gestión 2000, 2001.
4. Torres Santomé J. Globalización e interdisciplinariedad: el currículum integrado. Madrid: Morata, 2000.

## Artículo de opinión

# El médico, el hombre y la muerte

Javier Pérez Salazar\*

Para la mayoría de las personas hablar de la muerte significa temor, respeto, admiración. Para nosotros los médicos es posible que digamos: “No le tengo miedo, ya que estoy en constantes batallas contra ella”, por este motivo, muchas veces no reflexionamos en el significado que tiene para los familiares de un paciente su muerte.

Si el paciente de la cama 24 falleció y dentro de nuestra obligación le proporcionamos todo lo necesario, nosotros, como médicos, “cumplimos” y satisfechos con ello continuamos nuestra rutina, porque nuestros servicios los necesita el paciente de la cama 33, que también está grave. Es tan frecuente que escuchemos sobre el fallecimiento de éste o aquél paciente con tal o cual enfermedad que ya nos acostumbramos y no nos sorprende. Sin embargo, ¿se ha puesto a pensar lo que realmente significa, desde el punto de vista científico o filosófico?, ¿qué sucede cuando alguno de nuestros pacientes muere?, ¿lo consideramos sólo como un fracaso profesional?, ¿los familiares lo consideran como una “negligencia médica”? Lo que últimamente se ha puesto en boga para atacar al médico. El paciente que es en realidad el que debería de opinar, ¿está de acuerdo en morir ya que se le ha dicho (si es que así ha sido) que tiene una enfermedad mortal?

¿Será cierto que hay vida después de la muerte? ¿Habría evolución espiritual en “el más allá”?

Se ha escrito mucho al respecto; sin embargo, hasta fechas recientes ha sido poca la aportación científica ya que no se ha comprobado esta teoría, sólo por la participación de grandes pensadores a través de la historia que han contribuido a comentar este controvertido tema, además de la aportación de algunas personas que han tenido experiencia

directa con “seres no humanos”, con personas que han fallecido o, incluso, dentro del gremio médico, con pacientes que han tenido paros cardiorrespiratorios y han sobrevivido, y comentan su experiencia después que se han terminado las maniobras de reanimación. A decir verdad, lo más lógico y “científico”, es que no se le ha dado la debida importancia.

Muchas veces se nos ha dicho, en el transcurso de nuestra formación como médicos, que estamos ante la lucha contra la muerte y para evitar que nuestros pacientes tengan un desenlace mortal. La mayor parte de las veces salimos triunfantes, quizá porque en gran parte en nuestro trabajo nos enfrentamos a las enfermedades más comunes y curables, pero ¿qué sucede cuando tenemos ante nosotros a un paciente con una enfermedad terminal, con insuficiencia orgánica múltiple o, incluso, muerte cerebral; a un enfermo del que sabemos de antemano que se puede hacer poco o nada por él? La controversia que se ha suscitado en torno a estos pacientes es enorme, probablemente usted ya lo ha experimentado, ha leído a este respecto, ha dado información a los familiares de la poca o nula respuesta que pueda tener el paciente a pesar de los avances tecnológicos. Y a propósito de los avances tecnológicos, ¿cuándo y hasta qué punto nos pueden servir?

Me llamó mucho la atención cuando leí la nota de un médico que decía que “el gran logro de la medicina es vender más cara la muerte”,<sup>1</sup> refiriéndose a los pacientes que permanecen mucho tiempo en la unidad de cuidados intensivos, y argumentaba que estos adelantos tecnológicos son intrascendentes sin el apoyo emocional del paciente.

“La medicina convierte la muerte natural en un horrible padecimiento.”<sup>1</sup> Nuevamente conviene reflexionar sobre qué tanto podemos ofrecer a nuestros pacientes, pero, lo más importante es saber la causa de este “horrible padecimiento” porque se sabe que si es una enfermedad terminal, poco se puede hacer. Sin embargo, ¿debemos dejarlos morir sin ninguna atención? ¿Durante cuánto tiempo lo mantendremos en la unidad de cuidados especiales? ¿Debemos pedir opinión a los familiares? ¿Tomaremos una decisión final por

\* Médico internista certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna.

Correspondencia: Dr. Javier Pérez Salazar. Reforma núm. 54, Col. Centro, 40000, Iguala de la Independencia, Gro. Tel.: (01-73) 3333-5892.

Recibido: junio, 2003. Aceptado: junio, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

ser los “médicos tratantes”? Éstas y muchas preguntas más podemos hacernos.

A pesar de que se tome en cuenta la decisión del paciente y los familiares, se pueden tener problemas legales y morales. Hace tiempo, la Euthanasia Educational Council, con sede en la ciudad de Nueva York, Estados Unidos, realizó un formato que le llamó el “Testamento de vida”, en donde todo paciente que acepte la eutanasia deberá firmar este documento;<sup>1</sup> sin embargo, este procedimiento no se ha aprobado en ningún país. Por esta razón, el doctor Jack Kevorkian, “benefactor de seres sufrientes”, sobrenombre dado por algunas personas que estuvieron de acuerdo con su labor de ayudar a morir a pacientes terminales, o el *doctor Muerte*, como le llamaron algunos de sus colegas, le han procesado y en la actualidad está recluido en una cárcel de Kincheloe, Michigan, Estados Unidos. El doctor Kevorkian ayudó a morir a más de 130 enfermos terminales con su “máquina mercitrón o de la muerte”;<sup>2</sup> comenta que al momento en que los pacientes activaban el interruptor les decía: “que tenga buen viaje”.

“Que tenga buen viaje” o “descanse en paz” son dos frases que pueden ser factibles para desear a la persona que lamentablemente (o ¿afortunadamente?) se aleja de este mundo. La primera, puede ser que en nuestro medio se le considere como un insulto. La segunda es más modesta, más apegada al momento doloroso de la pérdida de un ser querido. Pero... ¿en realidad en el momento de la muerte o después de ella, nosotros “descansaremos en paz”?

Hay varios escritos que suponen que nuestra evolución continúa después de dejar esta vida. La mayor parte de las religiones plantea esta evolución de distintas formas ya sea por resurrección, reencarnación o lo que es más fascinante, el tránsito hacia otras moradas. Los grandes pensadores a través del tiempo afirman que no hay que temer a la muerte. “¿Pues qué es el morir, sino entregarse desnudo al viento y fundirse en el sol? Cuando la tierra reclame vuestra presencia entonces ganaréis la verdad”, decía Khalil Gibran.<sup>3,4</sup>

Es difícil saber si después de la muerte hay evolución hacia “otra vida”, ya que desde el punto de vista científico no se ha demostrado y son pocas las personas que tratan de investigar este suceso. Sólo por las opiniones vertidas de algunos personajes que sugieren esta teoría, sabemos que puede ser posible. De hecho, uno de los motivos principales de toda religión, cualquiera que sea, es la evolución hacia esa “otra vida”. Los escritos en forma de novelas o de reflexión son extensos, ¿quién no ha leído Pedro Páramo?<sup>5</sup>

que habla de un personaje que convive con seres que han dejado este mundo. “He visto la luz” es una revelación de Betty J Eadie que supuestamente había dejado esta vida.<sup>6</sup> Harold Sherman, en su libro *La vida después de la muerte*, trata de demostrar las pruebas que ha recopilado acerca de la existencia “ultraterrenal”.<sup>7</sup> La mayor parte de los libros sobre parapsicología y teosofía tocan el tema.<sup>8,9,18</sup> De igual manera, hay una gran variedad de poemas que describen esta evolución hacia otra existencia, así como algunas películas en las que el tema principal es la experiencia de un personaje al momento de morir y después de la muerte.

A través del tiempo muchas generaciones han atribuido a la muerte un significado diferente. En algunos países la veneran y la respetan, en otros, se mofan de ella, por ejemplo, los aztecas no tomaban en serio este suceso, se le consideraba como un juego o para disfrutar de la vida y aprovecharla: “Tus días son cortos y deberías pasarlos en la alegría y en el gozo”, “La tierra no es casa de nadie y nadie se quedará aquí”.<sup>10</sup> Es probable que poco o mucho de su filosofía esté vigente, ya que se manifiestan en la manera que se festeja el “día de muertos”, las frases de las “calaveras”. También en las canciones populares, como “Puño de tierra”, “Que me entierren cantando”, “Vida prestada”, “La vida no vale nada”, por mencionar algunas.

Nuestros poetas han sido elocuentes al referirse a la muerte: Jaime Torres Bodet en su poema “Nocturno” menciona: *Hecho de nada soy, por nada aliento; nada es mi ser y nada mi sentido y, muerto, no seré más que al oído un roce de hojas muertas en el viento.*<sup>1</sup>

Santa Teresa en su “Oda a la dulce muerte” se refiere a: *Aquella vida de arriba que es la vida verdadera.*<sup>1</sup>

Mucho se ha especulado sobre algunos personajes que, teniendo una enfermedad mortal han decidido suicidarse, tal es el caso de Juan O’Gorman, Pedro Armendáriz, Jaime Torres Bodet<sup>7</sup> quien, por cierto, dejó una carta póstuma: “¿Qué significa abandonar la existencia?, cuando muera no seré yo quien la abandone, sino ella, la que me arrojará a su torbellino”.<sup>1</sup> Pero no todos han decidido “salir por la puerta falsa”, a pesar de que también sufrieron dolores terribles, como es el caso de Frida Kahlo que soportó 32 cirugías y dolores de columna, a pesar de intentar suicidarse, murió de enfermedad, posiblemente de tromboembolia pulmonar.<sup>11</sup>

Se han visto muertes trágicas, entre ellas, la de Jesús de Nazaret<sup>15</sup>, Mahatma Ghandi, quien fue asesinado, John Stanley Lennon y el “Che” Guevara;<sup>16</sup> pero también ha ha-

bido sucesos curiosos, como cuando murió Thomas Alva Edison, la madrugada del 18 de octubre de 1931, de una manera misteriosa e inexplicable: “los relojes de la oficina de tres de los socios más sobresalientes de Edison se pararon a la hora exacta de su muerte (¡a las 3:24 am!)”.<sup>8</sup>

La lista de personajes continúa, sin embargo, esto sólo es una recopilación para reflexionar acerca de las muertes más conocidas, pero ¿qué pasa con las personas que mueren por enfermedad, asesinato, suicidio o eutanasia que podría ser lo mismo? ¿En la “otra vida” seguirán el mismo camino? ¿En realidad existe esa “otra vida”? ¿qué opina usted de este misterioso paso, que tarde o temprano lo llevaremos a cabo?

La muerte en sí es tan natural como el nacimiento y deberíamos enfocarnos más a su investigación científica, de hecho, el mismo Thomas Alva Edison buscaba un aparato para tener comunicación con la muerte o con los muertos al momento de su fallecimiento.<sup>8</sup>

Es tan natural que retomando las diversas opiniones, quiero citar a Lobsang Rampa que afirma: “*No hay por qué tenerle miedo a la muerte. Ya que es un proceso indispensable para renacer en otro plano de la existencia.*”<sup>13</sup> De igual forma Cicerón nos deja una frase muy elocuente: “*Todo lo que sucede naturalmente debe contarse como bueno; la muerte es terrible para aquellos con cuya vida se extinguen todas las cosas; no lo es ciertamente para aquellos cuya gloria no puede fenecer.*”<sup>14</sup>

¡La muerte!, al parecer continuaremos ante este gran enigma, y a decir verdad, a nosotros los médicos sólo nos resta evitar que nuestros pacientes, en la medida de lo posible, sean llevados por esta gran desconocida. Pero si la lucha la tenemos perdida, sólo el paciente y los familiares considerarán si lo que estarnos haciendo es para su malestar o bienestar en esta vida, en la que continuará después de dejar este mundo. Es posible que con el desarrollo de la

tecnología y las investigaciones científicas, algún día, no muy lejano se pueda decir con orgullo: “¡hemos llegado a conocer a la muerte!” “Este es el paso que siguen los enfermos al fallecer.” Por el momento sólo podemos imaginar lo que pasará después de la muerte como dice León Tolstoi en su novela *La muerte de Iván Illich*: “¿y la muerte? ¿Dónde está la muerte? No sentía ningún miedo porque no existía la muerte. En lugar de ella vio la luz.”<sup>19</sup> O tal vez sea más fácil considerar lo que dice el gran pensador chino, Confucio: “¿Qué es la muerte? Si todavía no sabemos lo que es la vida, ¿cómo puede inquietarnos el conocer la esencia de la muerte?”<sup>16</sup> O Lucrecio que afirma: “*Para qué mortificarnos con la muerte, si cuando somos, ella no existe y cuando ella es, nosotros ya no somos.*”<sup>14</sup>

#### REFERENCIAS

1. Villar Sotomayor R. Ayúdame a morir. México: Edamex, 1992.
2. Sordler E. Crónicas de la medicina. Barcelona: Plaza y Janes Editores, 1993.
3. Sheban J. La sabiduría de Khalil Gibran. México: Diana, 1989.
4. Gibran K. El profeta. México: Diana, 1986.
5. Rulfo J. Pedro Páramo. México: Plaza y Janes, 2000.
6. Eadie JB. He visto la luz. México: Grijalbo, 1992.
7. Harold S. La vida después de la muerte. México: Diana, 1996.
8. Hyatt D. Más allá de la muerte. México: Editorial Tomo, 1999.
9. Schmill SC. El viaje infinito. México: Editorial Tomo, 2000.
10. Segala A. Literatura náhuatl. México: Grijalbo, 1989.
11. Conde T. Frida Kahlo. México: Plaza y Janes, 2001.
12. Carter S. Buda. Barcelona: Edimat, 1999.
13. Rampa L. La sabiduría de los antepasados. México: Grijalbo, 1987.
14. Olivera Figueroa R. Eutanasia: piedad o crimen. México: Diana, 1992.
15. Benítez JJ. Caballo de Troya 1. México: Planeta, 2000.
16. Biografías. [www.aquimequedo.org.mx](http://www.aquimequedo.org.mx).
17. Gamboa H. Escritores suicidas. México: Nueva Imagen, 2001.
18. Feduchy MM. Encuentros con la muerte. México: La Prensa, 1999.
19. Tolstoi L. La muerte de Iván Illich. México: Editorial Época, 2000.

## Caso clínico

# Cefalea incapacitante por hipotensión intracraneal, causada por pérdida espontánea de líquido cefalorraquídeo. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Luis Domínguez Gordillo,\* Gerardo Zambito Brondo,\*\* Carlo Medina Mora,\*\* Roque Ferreyro Irigoyen\*\*\*

### Resumen

Reportamos el caso clínico de un paciente masculino de 40 años de edad que sufrió una cefalea intensa debido a hipotensión intracraneal causada por una fistula espontánea de líquido cefalorraquídeo; no hubo traumatismo previo. Revisamos la literatura relacionada con el tema.

**Palabras clave:** cefalea incapacitante, hipotensión intracraneal, pérdida espontánea del líquido cefalorraquídeo.

### Introducción

En bipedestación la presión intracraneal es negativa.<sup>1</sup> La hipotensión intracraneal se define como la presión intracraneal anormalmente baja y se caracteriza por cefalea que empeora al estar de pie y mejora en posición de decúbito supino.<sup>2</sup> Este padecimiento fue descrito desde hace 60 años por Georg Schaltebrand, médico vinculado al Tercer Reich, por lo que no se utiliza como epónimo.<sup>3</sup> En la actualidad no se diagnostica adecuadamente por ser una enfermedad poco conocida y quizá menos sospechada como causa de cefalea.

### Resumen clínico

Paciente masculino de 40 años de edad, médico, con carga genética para hipertensión arterial sistémica y cardiopatía isquémica por ambas líneas. Previamente sano, practica *basketball* ocasionalmente. El problema motivo de estudio

\* Servicio de urgencias.

\*\* Servicio de neurocirugía.

\*\*\* Servicio de imagenología.  
Centro Médico ABC.

Correspondencia: Dr. Luis Domínguez G. Servicio de Urgencias, Centro Médico ABC. Sur 136 esq. Observatorio, col. Las Américas, CP 11860, México, DF.

Recibido: marzo, 2003. Aceptado: abril, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Abstract

We report the clinical presentation of intracranial hypotension, secondary to spontaneous spinal cerebrospinal leak in a 40-year-old male, who was incapacitated due to headache. He did not have a history of trauma. A review of the literature is made.

**Key words:** incapacitating headache, intracranial hypotension spontaneous spinal cerebrospinal leak.

fue tener 45 días de evolución y se manifestó como cefalea universal de intensidad progresiva, que aumentaba con el transcurso del día, se acompañaba de fonofobia y fotofobia, así como de náusea, que le impedían seguir su rutina diaria. Al principio cedía con analgésicos y después solamente con reposo en decúbito.

Acudió al servicio de urgencias en dos ocasiones; en la primera ocasión fue tratado como migraña, sin mejoría; en la segunda, llegó con hipertensión arterial de 140/100 y bradicardia de 45 latidos por minuto. En ambas ocasiones fue tratado con analgésicos para la cefalea y se inició tratamiento antimigrañoso y antihipertensivo, lo que mejoró los síntomas de forma transitoria. Al proseguir con los síntomas, se le hizo un registro continuo de la presión arterial y Holter durante 24 horas, con esto se demostró hipertensión arterial con diferenciales amplios y bradicardia sinusal. Se le realizó también gammagrama renal, que resultó normal; durante este estudio, el paciente refirió que la cefalea disminuyó con el decúbito supino y aumentó con la bipedestación.

Con los resultados de estos estudios acudió a consulta y a la exploración física no mostró signos de hipertensión arterial, bradicardia o irritación meníngea, y sí disminución evidente de la cefalea con el reposo. Con estos datos clínicos se supuso que existía hipotensión intracraneal causada por una probable fistula espontánea de líquido cefalorraquídeo, por lo cual se determinó que se le efectuara un

estudio de resonancia magnética de toda la columna. Sin identificar de manera inicial el sitio de fuga, se colocó un parche hemático a nivel lumbar, con lo que mejoraron parcialmente sus síntomas para reiniciar a las 48 horas. Se le internó y se repitió el estudio de resonancia de toda la columna; se identificaron cuatro sitios de fístula: en T4, T5, T6 y T7 (figuras 1, 2 y 3). Ante este hallazgo, se procedió a la realización de un parche hemático guiado por tomografía computada, lo que produjo una recuperación completa.

### Epidemiología

En los últimos 15 a 20 años se ha incrementado el diagnóstico de hipotensión intracraneal espontánea, como lo demuestran los múltiples reportes de casos.<sup>4-9</sup> Se calcula que estos eventos se presentan 1 en 5,000 individuos, afecta más a mujeres que hombres y el inicio de los síntomas ocurre entre la cuarta y quinta décadas de la vida.<sup>4,8,10</sup>

### Causas y patogénesis

La pérdida espontánea de LCR es la causa más común de hipotensión intracraneal y, generalmente, no causa síntomas, por lo que es difícil de detectar, a menos que las pérdidas sean por los oídos, la nariz, coma diabético o uremia, que son poco comunes y, por ende, más fáciles de diagnosticar.<sup>11</sup>

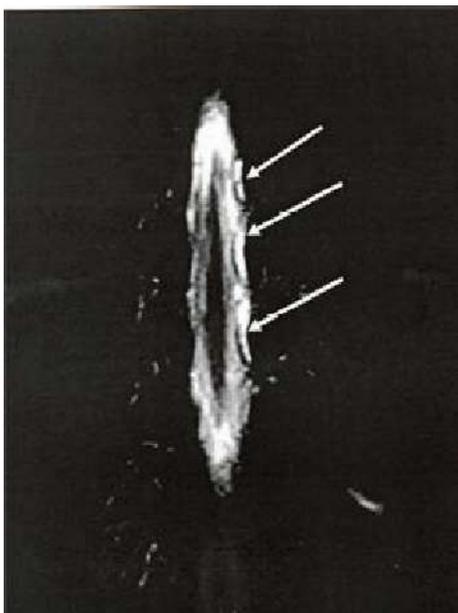


Figura 1. Resonancia magnética nuclear de la columna vertebral que muestra colecciones peridurales.

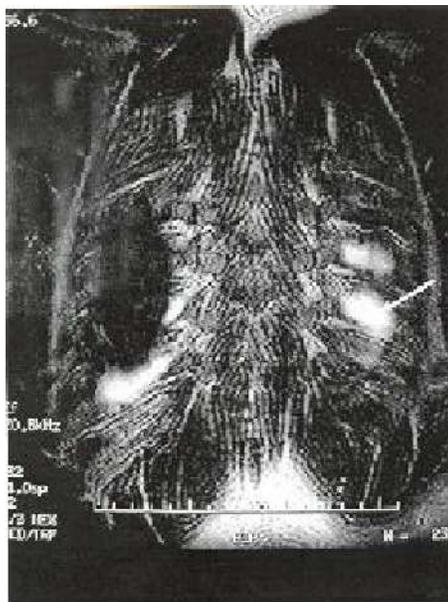


Figura 2. Colecciones peridurales.

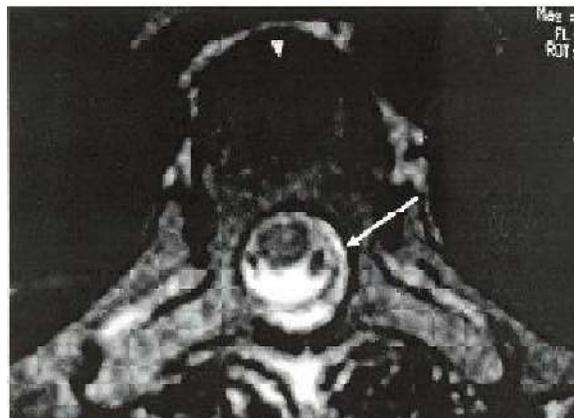


Figura 3. Sitio de fuga en corte axial de RMN, T2.

La causa exacta de la pérdida espontánea de líquido cefalorraquídeo no se conoce, pero se cree que la condición es la debilidad de las meninges. Existe la posibilidad de que aun cuando el traumatismo sea muy ligero aparecerán los síntomas. En algunos reportes de 1994 se sugiere que existen alteraciones del tejido conectivo generalizado y que pueden jugar un rol importante en el desarrollo de FELCR y de hipotensión intracraneal. Una quinta parte de los pacientes que sufren esta enfermedad tienen anomalías músculo-esqueléticas, como el síndrome de Marfan, que indican alteración del tejido conectivo.<sup>4,12</sup> No existen datos que

apoyen que un aumento en la absorción o disminución en la producción de líquido cefalorraquídeo condicionen el síndrome.

## Manifestaciones clínicas

### **Cefalea postural**

El dato clínico pivote de hipotensión intracraneal es la cefalea ortostática, que de acuerdo con los criterios internacionales de la Sociedad de Cefalea, debe ocurrir o empeorar a menos de 15 minutos de encontrarse de pie, y desaparecer o mejorar menos de 30 minutos después del decúbito supino.<sup>13</sup> El inicio de la cefalea es generalmente gradual o subagudo y con frecuencia se advierte al ponerse de pie en la mañana. Sin embargo, en algunos pacientes el inicio es muy agudo, lo que obliga a descartar por medio de tomografía o angiografía la existencia de una hemorragia subaracnoidea o de un aneurisma, respectivamente. En otros casos, la cefalea puede ser incapacitante, limitando al paciente para la realización de cualquier actividad en posición de pie. Estos individuos se colocan en posición recumbente en la visita al médico.

La cefalea puede ser generalizada o localizada en la región frontal, occipital o suboccipital y se relaciona directamente con la pérdida de LCR y desplazamiento hacia abajo del cerebro, lo cual causa tracción a las estructuras sensitivas al dolor, particularmente a la duramadre, que es inervada por el trigémino, el glosofaríngeo y el nervio vago, así como a los nervios de la raíz superior cervical.<sup>6</sup>

Sin embargo, el síntoma cardinal puede disminuir o bien desaparecer cuando pasa mucho tiempo y no es tratado adecuadamente.

### **Síntomas relacionados**

Éstos pueden ser muy variados. Incluyen: náusea, vómito, intolerancia al ruido, dolor de cuello y rigidez, y sugestivos de irritación de las meninges. Se cree que la mayor parte de estos síntomas están relacionados con el desplazamiento del cerebro hacia abajo. Diplopía horizontal, cambios en el sentido de la audición, vértigo en 25% de los pacientes, causado por la tracción de los nervios abducens, coclear y vestibular, respectivamente.<sup>6,14</sup> Un mecanismo similar puede explicar las manifestaciones de los nervios trigémino, facial y glosofaríngeo.<sup>11</sup> Se han reportado también trastornos visuales, desde amaurosis hasta defectos de los campos visuales. Puede existir hiperprolactinemia y galaclatorrea por la tracción de la hipófisis y dolor en los

brazos de tipo radicular por la tracción de los nervios cervicales. Otros síntomas menos frecuentes son parkinsonismo, ataxia cerebelosa y dolor en la región de la espalda donde se pierde el líquido cefalorraquídeo.<sup>6,11,15</sup>

## Diagnóstico

### **Resonancia magnética de cráneo**

Este estudio provocó un cambio en el entendimiento de la hipotensión intracraneal, y sin lugar a dudas éste es uno de los factores más importantes para el incremento en el diagnóstico de esta enfermedad. El reforzamiento de las paquimeninges, seguida de la administración del gadolinio, es el hallazgo característico del estudio en la hipotensión intracraneal. Esta asociación fue reportada desde 1991 por Mokri y col.<sup>16</sup> El reforzamiento es difuso, delgado e incluye compartimentos supratentoriales e infratentoriales y puede extenderse hasta el canal espinal.<sup>17</sup> Aunque también describieron seis casos sin reforzamiento de las meninges, esto no excluyó el diagnóstico de hipotensión intracraneal y FELCR.<sup>18</sup>

La biopsia de las meninges ha demostrado consistentemente una delgada capa de fibroblastos en la llamada zona subdural, así como un adelgazamiento de la pared de los vasos sanguíneos sin una evidencia de inflamación. Esta fibrosis se observa únicamente en pacientes con síntomas durante largo tiempo. Los hallazgos sugieren que la dilatación venosa dural es la explicación del reforzamiento paquimeningeo en la hipotensión intracraneal, de la misma forma que la hiperemia de la glándula pituitaria en la hipotensión intracraneal puede simular un tumor de la glándula pituitaria.<sup>19</sup>

El reforzamiento meníngeo observado en la resonancia se ha considerado como el signo imagenológico de hipotensión intracraneal y se ha propuesto como característico para el término "síndrome de cefalea ortostática y reforzamiento difuso del gadolinio en las meninges" (figura 4). Sin embargo, una pequeña cantidad de pacientes no tiene esta característica, a pesar de tener los síntomas.<sup>16-19</sup>

### **Desplazamiento hacia abajo del cerebro y pseudomalformación de Chiari**

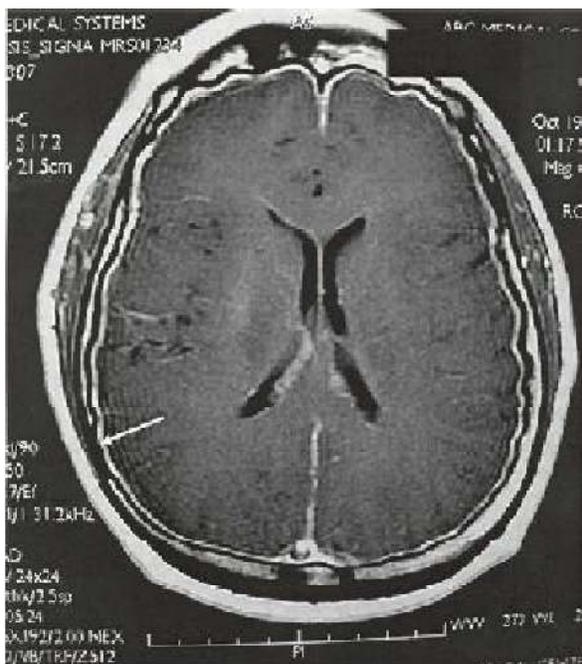
El desplazamiento hacia abajo del cerebro es un hallazgo muy específico en casos de hipotensión intracraneal. Descrito en 1975 en un paciente con hipotensión intracraneal espontánea a través de un neumoencefalograma,<sup>20</sup> se identifica por delimitación de las cisternas supracelular, pando

del quiasma óptico sobre la fosa pituitaria, aplastamiento del puente contra el clivus y obliteración de la cisterna prepontina, y herniación del cerebro medio en el cual puede ocurrir desplazamiento hacia abajo de las amígdalas cerebelosas.<sup>6,7,11</sup> La mayor parte de estas imágenes se ven en cortes sagitales y pueden interpretarse erróneamente como malformación de Chiari I, e incluso algunos de estos pacientes han tenido cirugía descompresiva de la fosa posterior.<sup>11</sup>

### **Colección de líquido cefalorraquídeo subdural**

Los hematomas subdurales e higromas son hallazgos comunes en pacientes con hipotensión intracraneal espontánea. La mayor parte de estas colecciones son bilaterales, delgadas, y no causan efectos de masa. En ocasiones, hay grandes hematomas subdurales que requieren evacuación quirúrgica, y si la pérdida espontánea de LCR se deja sin tratamiento, pueden recurrir.<sup>21,22</sup> Se considera que estos hematomas se forman por la lesión de los vasos y el estiramiento de los mismos al desplazarse del cerebro hacia abajo.

Después del tratamiento exitoso de la fístula de LCR, mejoran o desaparecen los datos de la resonancia en días o semanas. La mejoría clínica puede ser antes que la de ima-



**Figura 4.** Reforzamiento de las meninges (flechas).

gen, sobre todo en pacientes con síntomas prolongados. En la mayoría de los individuos se resuelve primero el reforzamiento de las meninges, mientras que el desplazamiento del cerebro hacia abajo puede permanecer por más tiempo o mostrar solamente mejoría parcial.<sup>5,10</sup>

### **Punción lumbar**

En la actualidad, si los datos clínicos, el examen físico y los estudios de imagen son sugestivos de hipotensión intracraneal espontánea, no se requiere una evaluación adicional y el diagnóstico es confiable. Antes de la resonancia magnética, la punción lumbar fue el estudio de elección para confirmar el diagnóstico de hipotensión intracraneal. La presión de apertura va de 65 a 195 mm H<sub>2</sub>O (5-15 mmHg) en la región lumbar. En pacientes con hipotensión intracraneal la presión de apertura es menor de 60 mm H<sub>2</sub>O característicamente. No es infrecuente encontrar una "punción seca" y el LCR se obtiene con maniobra de Valsalva o aspiración con jeringa. En ocasiones puede, incluso, haber succión de aire, lo que indica presión subatmosférica. El examen de este LCR contiene elevación de proteínas (en tres cuartas partes de los pacientes, 45 mg/dL); este incremento puede ser moderado e incluso llegar hasta 1000 mg/dL. Es posible que en la mitad de los sujetos haya pleocitosis y que excedan de 200 leucocitos por mm. El líquido también se reporta xantocrómico. Estas anomalías se explican por un incremento de la permeabilidad de los vasos menígeos dilatados y disminución del flujo de LCR en el espacio subaracnoideo lumbar.<sup>2,10</sup>

No debe existir temor de herniación cerebral o agravamiento de los síntomas por realizar la punción lumbar, ya que existe una presión intracraneal baja.

### **Mielografía por tomografía computada**

La mielografía con medio de contraste hidrosoluble seguida de tomografía computada es el estudio de elección para confirmar el diagnóstico de pérdida espontánea de LCR y definir su localización adecuadamente. Se debe realizar idealmente con la punción lumbar inicial. Este estudio demostrará líquido fuera del canal raquídeo. La mayor parte de las pérdidas espontáneas ocurren en la unión cervicotorácica o en la región torácica.

En ocasiones se pueden demostrar múltiples zonas en la espina de pérdida de LCR,<sup>10,11</sup> como en el caso que nos ocupa. Se deben realizar cortes finos con la mielografía en cada nivel espinal del foramen magno hasta el sacro, a menos que

estudios previos hayan indicado el sitio exacto de la pérdida. Si el estudio inicial no demuestra la pérdida de LCR, se debe promover la deambulación del paciente para favorecer esta pérdida y así hacer el diagnóstico.

### **Cisternografía con radioisótopos**

El indio-111 se ha utilizado extensamente en este tipo de pacientes. Con este estudio sólo puede diagnosticarse al 66% de los pacientes, aun cuando la mielografía con tomografía haya definido el sitio de pérdida de líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, esta prueba es útil cuando hay muchos sitios de pérdida.<sup>10</sup>

### **Resonancia magnética espinal**

Ha jugado un papel limitado en los pacientes con hipotensión intracraneal espontánea. A pesar de ello, se localizan rutinariamente con estas imágenes el líquido cefalorraquídeo colectado extrameníngeo y los divertículos meníngeos en los pacientes con hipotensión intracraneal espontánea. En nuestro caso, demostramos claramente los sitios de fuga (figuras 1, 2, 3). En este estudio se visualizan comúnmente las venas epidurales dilatadas y pueden simular malformaciones arteriovenosas o trombosis de la vena yugular.<sup>2</sup>

### **Tratamiento**

Casi todos los casos se resuelven espontáneamente o responden bien al reposo en cama y a una ingestión abundante de líquidos, a excepción de los pacientes que buscan atención médica después de semanas o incluso años de cefalea. Han demostrado pocos beneficios el uso de cafeína, esteroides y teofilina.<sup>2,10</sup>

El llamado parche hemático, que no es más que la inyección autóloga de sangre en el espacio epidural, es el tratamiento inicial de elección,<sup>2</sup> como lo hicimos con nuestro paciente. La descripción inicial de este parche se realizó con 1 a 3 mL de sangre con muy buenos resultados.<sup>23</sup> Desde entonces se ha descrito que sus beneficios aumentan a mayor volumen de sangre utilizada; si se usan 10 a 15 mL, hay 80% de éxito, y 95% si se usan más de 20 mL.<sup>24</sup> La mejoría de los síntomas es casi inmediata y se relaciona con la compresión aguda de las meninges y con un aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo.

A pesar de ello, este parche puede ser solamente temporal y aplicarse cuantas veces sea necesario. La mayor parte de las ocasiones, el parche en la región lumbar es suficiente, pero si falla, el siguiente paso es colocarlo en el sitio exacto

de la pérdida de líquido cefalorraquídeo. Los lugares que revisten especial riesgo para colocar estos parches son el área cervical y la torácica. En nuestro caso, la aplicación específica en los sitios de fuga permitió la mejoría del paciente.

Si el parche hemático falla, habrá de considerarse la infusión salina intratecal, sin esperar obviamente que esto produzca un sello. También es una opción la colocación guiada por tomografía de fibrina, gel-foam dentro del espacio epidural<sup>25</sup> y colgajo muscular para la reparación quirúrgica de los sitios de fuga. Esta técnica es segura y efectiva en pacientes seleccionados y se debe reservar sólo para aquellos que tienen síntomas persistentes y evidencias estructurales de pérdida de líquido cefalorraquídeo en neuroimagen.<sup>10</sup>

Se ha observado hipertensión intracraneal y papiledema con hemorragia retiniana después del tratamiento exitoso de la pérdida espontánea del líquido cefalorraquídeo, pero se resuelven espontáneamente en un periodo de un mes.<sup>2,10</sup>

### **REFERENCIAS**

1. Bradley KC. Cerebrospinal fluid pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:387-97.
2. Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks: A Review. *Neurosurg Focus* 2000;9(1).
3. Shevell MJ, Evans BK. The "Schaltenbrand experiment". *Neurology* 1994;44:350-6.
4. Bell WE, Joynt RJ, Sahs AL. Low spinal fluid pressure syndromes. *Neurology* 1960;10:512-21.
5. Blank SC, Shakir RA, Bindoff LA. Spontaneous intracranial hypotension: clinical and magnetic resonance imaging characteristics. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:199-220.
6. Fishman RA, Dillon WP. Dural enhancement and cerebral displacement secondary to intracranial hypotension. *Neurology* 1993;43:609-11.
7. Horton JC, Fishman RA. Neurovisual findings in the syndrome of spontaneous intracranial hypotension from dural cerebrospinal fluid leak. *Ophthalmology* 1994;101:244-51.
8. Matsumara A, Anno I, Kimura H, Ishikawa E, Nose T. Diagnosis of spontaneous intracranial hypotension by using magnetic resonance myelography. *J Neurosurg* 2000;92:873-6.
9. Lasater GM. Primary intracranial hypotension. The low spinal fluid pressure syndrome. *Headache* 1970;10:63-66.
10. Schievink WI, Morreale VM, Atkinson JLD. Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. *J Neurosurg* 1998;88:243-6.
11. Schievink WI, Meyer FB, Atkinson JLD. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *J Neurosurg* 1996;84:598-605.
12. Schievink WI, Schrijver I, Meyer FB. A syndrome of spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and skeletal features of Marfan syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:458.

13. Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl 7):1-96.
14. Berlitz P, Berg DE, Kuehene D. Abducens nerve palsy in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology* 1994;44:1552.
15. Pakiam AS, Lee C, Lang AE. Intracranial hypotension with parkinsonism, ataxia, and bulbar weakness. *Arch Neurol* 1999;56:869-72.
16. Mokri B, Krueger BR, Miller GM. Meningeal gadolinium enhancement in low pressure headaches. *Ann Neurol* 1991;30:294-5.
17. Moayeri NN, Henson JW, Schaefer PW. Spinal dural enhancement on magnetic resonance imaging associated with spontaneous intracranial hypotension. Report of three cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1998;88:912-8.
18. Mokri B, Atkinson JLD, Dodick DW, Miller GM, Piepgras DG. Absent pachymeningeal gadolinium enhancement on cranial MRI despite symptomatic CSF leak. *Neurology* 1999;53:402-4.
19. Mokri B, Parisi E, Scheithauer BW, *et al.* Meningeal biopsy in intracranial hypotension: meningeal enhancement on MRI. *Neurology* 1995;45:1801-7.
20. Billings JJ, Gilford EJ, Henderson JK: The low intracranial pressure syndrome. *Proc Aust Assoc* 1975;12:31-34.
21. Nakajima H, Sakai T, Aoki N. Bilateral chronic subdural hematomas associated with intracranial hypotension. Case report. *Neurol Med Chir* 1996;36:647-9.
22. Sato Y, Honda Y, Maruoka H. Subdural hematoma following disappearance of orthostatic headache and pressure normalization in two patients with spontaneous intracranial hypotension. *Cephalalgia* 1998;18:60-63.
23. Nosis WA. Intracranial hypotension secondary to lumbar nerve sleeve tear. *JAMA* 1955;157:1110-1.
24. Crawford JS. Epidural blood patch. *Anaesthesia* 1985;40:381.
25. Gerritse BM, van Dongen RT, Crul BJ. Epidural fibrin glue injection stops persistent cerebrospinal fluid leak during long-term intrathecal catheterization. *Anesth Analg* 1997;84:1140-1.

## Caso clínico

# Mioglobinuria. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Hugo Mendieta Zerón,\* Patricio Villalta Morales,\*\* María Edith Salgado Alday\*\*\*

### Resumen

Comunicamos el caso de un paciente masculino de 18 años de edad, quien posteriormente a su infección por el virus de la hepatitis A, resultó con insuficiencia renal aguda. Se le practicó una biopsia renal que indicó la existencia de mioglobina.

**Palabras clave:** hepatitis A, mioglobinuria, insuficiencia renal aguda.

### Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 18 años de edad, proveniente de Acapulco, Guerrero, que de los cuatro a los 10 años de edad vivió en California, Estados Unidos y, posteriormente en Chilpancingo. Cuenta con casa propia, sin agua potable y con control de excretas en fosa séptica. Su alimentación es regular en cantidad y calidad; su higiene es inadecuada, pues en ocasiones no se lava las manos después de ir al baño.

Refirió antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2. Negó tabaquismo y alcoholismo. A los cuatro años de edad se le diagnosticó asma, que ha sido tratada con salbutamol. La última crisis ocurrió en noviembre del 2002 y no tuvo complicaciones.

El 23 de noviembre del 2002 sintió debilidad muscular generalizada y dolor muscular tipo contractura, de intensidad 8 de 10, principalmente en las extremidades superiores e inferiores que le impedían deambular de manera adecuada, y aumentaba con la actividad física y disminuía con el repo-

### Abstract

We present the case of an 18-year-old male, who after an infection with hepatitis A developed acute renal failure. He was submitted to renal biopsy and the report of the immunohistochemical study was positive to myoglobine.

**Key words:** hepatitis A, myoglobinuria, acute renal failure.

so. Tenía también dolor en el mesogastrio de tipo urente, sin poder evacuar, por lo que se le realizó un enema casero que no produjo mejoría. Al día siguiente continuaba el dolor abdominal, con náuseas y vómito posprandiales, y disminuyó el consumo de alimentos. Su orina se redujo en cantidad y comenzó la fiebre, que no fue cuantificada. Al no poderse mover, lo llevaron a la Clínica de Chilpancingo, donde permaneció hospitalizado durante dos días; a su egreso le recetaron penicilina 800,000 U cada 24 horas durante cinco días, pero no mostró mejoría. Los días 25, 26 y 27 persistió su intolerancia a la vía oral, con vómitos posprandiales color negruzco y volúmenes urinarios disminuidos; reingresó nuevamente el 28 de noviembre a la Clínica de Chilpancingo, donde se agregó a la exploración: ictericia, coluria, pero se descartó la acolia. El mismo 28 de noviembre, al no orinar y mostrar elevación de azoados, se decidió colocar el catéter de Tenckhoff al día siguiente, por lo que se inició la diálisis peritoneal. Al persistir su mal estado general, se transfirió al Hospital Regional de Acapulco, donde permaneció del 1 al 8 de diciembre y ante la ausencia de mejoría, se decidió su transferencia al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Durante su hospitalización continuó con la diálisis peritoneal. Los datos de laboratorio más notables fueron la hipercalcemia, la hiperfosfatemia, la hiperuricemia, la azoemia, la linfopenia, la elevación de creatín kinasa (CK) y la anemia.

Con el manejo dialítico mejoró en azoados, y con pamidronato y aluminio disminuyeron el calcio y el fósforo.

\* Residente de cuarto año de medicina interna.

\*\* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

\*\*\* Médico adscrito al servicio de Patología.  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Hugo Mendieta Zerón. Felipe Villanueva sur 1209, col. Rancho Dolores, CP 50170, Toluca, México. Tel.: 01-722-2176605. E-mail: mezh\_74@yahoo.com  
Recibido: julio, 2003. Aceptado: agosto, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Relación de estudios de gabinete

Ecocardiograma: insuficiencia mitral y tricuspídea leves.

Endoscopia: hernia hiatal por deslizamiento.

Gamagrama hepatoesplénico: insuficiencia hepatocelular leve sin evidencia de zonas ocupadoras de espacio.

Gamagrama renal: compatible con insuficiencia renal bilateral.

Estudios para enfermedad de la colágena: negativos.

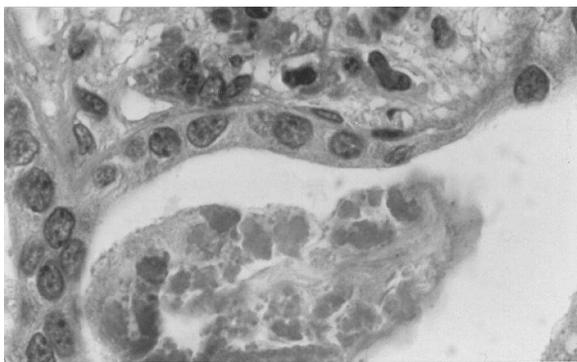
Elisa para virus de inmunodeficiencia humana: negativo.

Pruebas negativas para histoplasma, coccidioses y tuberculosis.

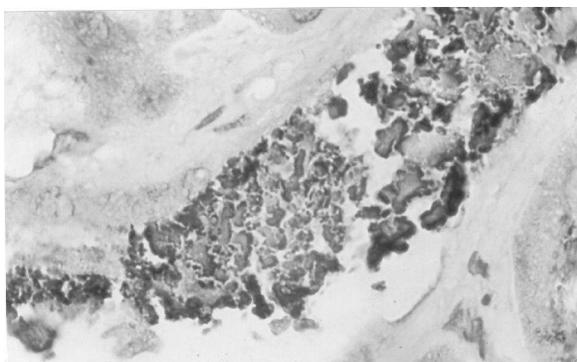
Prueba positiva en dos ocasiones para infección aguda por hepatitis A.

Biopsia renal: compatible con daño tubular secundario a mioglobinuria (figura 1).

Tinción de inmunohistoquímica positiva para mioglobina (figura 2).



**Figura 1.** Microfotografía de la biopsia renal, tinción con hematoxilina-eosina. Ampliación 100X.



**Figura 2.** Microfotografía de inmunohistoquímica positiva para mioglobina. Ampliación 100X.

### Revisión

La mioglobina es la proteína del grupo hem más abundante en el sarcoplasma del músculo esquelético y cardíaco; tiene un peso molecular de 17,500 daltons. Por lo general, está en la orina en pequeñas cantidades (típicamente menos de 5 ng/mL) que no son distinguibles por visualización, pero que pueden detectarse por análisis sensibles. En el lenguaje común, el término mioglobinuria se refiere a un exceso de mioglobina en la orina que le da una coloración oscura y que se relaciona con una lesión muscular severa y datos clínicos de debilidad, mialgias y edema. La mioglobinuria tiene muchas causas y actualmente se estima que provoca 5 a 25% de los casos de insuficiencia renal.<sup>1,2</sup>

Los pacientes con mioglobinuria típicamente sienten debilidad, diaforesis y mialgias y pigmenturia.<sup>1</sup>

Los datos anormales de laboratorio incluyen: hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipo o hipercalcemia e hiperuricemia, y otros índices de insuficiencia renal.

Reportes recientes han referido anomalías radiográficas en los pacientes afectados. Los gamagramas han demostrado una captación defectuosa de tecnecio-99 y de galio-67 en los músculos afectados.<sup>3,4</sup>

No hay hallazgos histológicos característicos que definan a la mioglobinuria, y la biopsia muscular demuestra mionecrosis no específica. Aunque las concentraciones de CK están elevadas, la miglobinuria no puede ser definida por esta enzima.<sup>1</sup>

El diagnóstico específico de laboratorio depende de la medición de mioglobina en la orina. La mioglobina circulante se une a la haptoglobina y a la globulina alfa 2. Cuando se satura la haptoglobina y el nivel sérico de mioglobina excede 0.5 a 1.5 mg/dL, es filtrada por el riñón.<sup>5</sup>

La pigmenturia puede relacionarse con otras enfermedades que deben separarse de la mioglobinuria. La porfiria aguda intermitente tiene una manifestación clínica diferente y se detecta por fobilinógeno en la orina. La excreción de drogas puede vincularse con pigmenturia, pero la orina no contiene el grupo hem.

La hemoglobina y la mioglobina comparten el grupo hem, por lo que ambas dan una respuesta positiva para el test de hem. La hemoglobinuria resulta de hematuria o hemólisis, pero en el caso de la mioglobinuria, los eritrocitos están ausentes y las concentraciones de CK están incrementadas.

Para medir la mioglobina se han usado técnicas basadas en espectrofotometría, electroforesis y cromatografía líquida.<sup>6,7</sup> Tal vez los métodos inmunohistoquímicos representan el

acercamiento más sensible. Los anticuerpos contra mioglobina purificada no tienen reacción cruzada con la hemoglobina y permiten la cuantificación de las cifras de mioglobina en el suero y la orina. Los estudios con radioinmunoensayo, inmunoensayos enzimáticos y análisis en inmunolátex pueden detectar mioglobina en nanogramos y son suficientemente sensibles para medir la mioglobina en pequeñas cantidades en la orina normal.<sup>8,9</sup>

Las concentraciones séricas normales son de 3-80 ng/mL y las cifras urinarias normales son de 3-20 ng/mL, medidas por radioinmunoensayo. En la mioglobinuria las concentraciones séricas pueden alcanzar de 200 a 5,000 ng/mL.<sup>6</sup>

La mioglobinuria es un síndrome clínico producido por múltiples causas que tienen como vía final común la rotura de la membrana y destrucción de la fibra muscular, con la subsecuente liberación de componentes intracelulares, incluyendo mioglobina en el flujo sanguíneo. Cualquier condición que acelere la utilización o interfiera con la disponibilidad de oxígeno o el sustrato energético a las células, resulta en mioglobinuria.

### **Origen**

A continuación se enlistan las causas más comunes que pueden explicar el origen de la mioglobinuria.

### **Alteraciones enzimáticas**

Estas enfermedades generalmente se demuestran con la biopsia muscular, estudios enzimáticos y análisis de genética molecular.<sup>10,11</sup> Las deficiencias de aconitasa y succinato deshidrogenasa se han vinculado con la intolerancia al ejercicio y a la mioglobinuria.<sup>12</sup>

La deficiencia de la coenzima Q10 se ha visto asociada a la intolerancia al ejercicio, a la mioglobinuria y a una debilidad progresiva.<sup>13</sup> La carencia de la citocromo c-oxidasa se ha comprobado en pacientes con mioglobinuria recurrente;<sup>10,11</sup> los estudios de genética molecular de estos individuos han demostrado múltiples deleciones mitocondriales.<sup>14</sup>

### **Miopatías**

Entre las miopatías metabólicas misceláneas, se han descrito defectos de la vía de las pentosas fosfato<sup>15</sup> y en el ciclo de las purinas.<sup>16</sup> En realidad existe un gran número de alteraciones que explicaremos brevemente:

### **Alteraciones del metabolismo energético muscular**

Las anomalías en la utilización de las fuentes principales de energía del músculo (ácidos grasos y glucosa) pueden asociarse con distintas manifestaciones clínicas. Estas variaciones van de un síndrome agudo doloroso con rabdomiólisis y mioglobinuria, a una debilidad muscular crónica que simula distrofia muscular.

### **Defectos glucolíticos y de almacenamiento de glucógeno**

Pueden dividirse en los que causan intolerancia al ejercicio, particularmente dolor muscular intermitente y mioglobinuria, y aquéllos en los que hay debilidad muscular fija.

### **Alteraciones del almacenamiento de glucógeno**

Hay tres formas clínicas de deficiencia de maltasa ácida (glucogenosis tipo II), todas las cuales tienen un patrón autosómico recesivo. El gen para la maltasa ácida se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17. En la variedad juvenil tiene participación en los músculos respiratorios.

En todas las formas de deficiencia de la maltasa ácida, las concentraciones de CK están elevadas dos a 10 veces de lo normal. La electromiografía demuestra un patrón miopático. La biopsia muscular indica vacuolas de glucógeno y enzima lisosómica fosfatasa ácida.

No existe un tratamiento específico para este padecimiento, y de manera general se recomienda seguir una dieta hiperproteica. La sustitución génica no ha sido efectiva.

En la glucogenosis tipo III hay debilidad muscular lentamente progresiva acompañada en casos raros de mioglobinuria.

### **Alteraciones de la glucólisis que causan intolerancia al ejercicio**

Hay cinco trastornos relacionados con la mioglobinuria recurrente: deficiencia de miofosforilasa (glucogenosis tipo V), deficiencia de fosfofructoquinasa (glucogenosis tipo VII), deficiencia de fosfogliceratoquinasa (glucogenosis tipo IX), deficiencia de fosfoglicerato mutasa (glucogenosis tipo X) y deficiencia de lactato deshidrogenasa (glucogenosis tipo XI).

Las manifestaciones clínicas de estas cinco condiciones generalmente comienzan en la adolescencia. Esto suele estar precedido por actividad física intensa o después de levantar objetos. Se manifiesta la mioglobinuria. Hay insuficiencia renal aguda con pigmenturia. Puede haber distintos grados de

anemia hemolítica con la deficiencia de fosfofructoquinasa y de fosfoglicerato quinasa.

En estas cinco deficiencias, las concentraciones de CK fluctúan y pueden estar elevadas, incluso en los periodos libres de síntomas. Cuando se manifiesta la mioglobinuria de forma aguda, las cifras de CK pueden ser incluso hasta 200 veces más altas de lo normal.

Existe un test de evolución con ejercicios del brazo y medición de lactato, lactato deshidrogenasa y piruvato, pero el diagnóstico se obtiene con biopsia muscular.

Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa: esta alteración es la causa más común de mioglobinuria recurrente reconocible, incluso más que los defectos de glucógeno.

Este trastorno ocurre generalmente en la adolescencia. Hay dolor muscular y mioglobinuria después de un periodo de actividad física. El ayuno predispone a la aparición de los síntomas.

Las concentraciones de CK y la electromiografía permanecen normales durante los ataques. El lactato se incrementa de manera habitual con la prueba de ejercicio del brazo.

El diagnóstico confirmatorio se hace con medición directa de la carnitina palmitoiltransferasa.

No se ha demostrado ningún tratamiento eficaz.

Deficiencia de mioadenilato deaminasa: ha habido pocos reportes que relacionan esta deficiencia con mioglobinuria y debilidad muscular.

Algunas miopatías no metabólicas, tales como distrofinopatías e hipertermia maligna en las que no existe un defecto bioquímico bien establecido, pueden producir mioglobinuria.

### **Causas adquiridas de mioglobinuria**

Se puede caer en un estado hipermetabólico cuando se realiza actividad física excesiva, principalmente aquellos que no entrenan y que practican ejercicio en climas calientes.<sup>17</sup> En caso de exposición a temperaturas extremas, ya sea calor o frío bajo cero.

La mioglobinuria también se manifiesta en condiciones como el estado epiléptico,<sup>18</sup> mioclonía,<sup>19</sup> distonía,<sup>20</sup> corea,<sup>21</sup> tétanos<sup>22</sup> y manía.<sup>23</sup>

Las alteraciones electrolíticas como la hipokalemia,<sup>24</sup> la hipernatremia<sup>6</sup> y la hipomagnesemia crónica<sup>25</sup> también pueden relacionarse con mioglobinuria.

El traumatismo físico directo, como en los choques, el síndrome compartamental, las descargas eléctricas y las quemaduras, también ocasionan mioglobinuria.<sup>26</sup>

Algunos medicamentos que pueden originar mioglobinuria son las estatinas, los bezafibratos, los anticomiciales; antibióticos como el trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMX); drogas como el alcohol, la cocaína, las anfetaminas, así como venenos biológicos como el de la víbora; o sustancias tóxicas, como los vapores de gasolina.

De igual forma, distintas infecciones pueden ocasionar mioglobinuria, tales como virus (influenza A y B, grupo de los herpes virus, Epstein-Barr, enterovirus, sarampión), bacterias (*Legionella*, *Streptococcus*, *Salmonella*, *Francisella tularensis*, *Clostridium*, *Haemophilus*, *Coxiella*, *Shigella*, *Escherichia coli*), y parásitos como *Plasmodium*.<sup>27-30</sup> Hay casos raros reportados con polimiositis y dermatomiositis.<sup>31</sup>

### **Otras causas**

La mioglobinuria se podría manifestar, incluso, en casos de ataxia de origen mitocondrial que se relaciona con oftalmoplegia, miopatía, cardiomiopatía, neuropatía, retinopatía, atrofia óptica, disminución auditiva, diabetes, acidosis tubular renal y alteraciones gastrointestinales.<sup>32</sup>

### **Complicaciones**

En el ataque agudo de mioglobinuria se aprecia mionecrosis. La complicación más seria es la insuficiencia renal aguda, que se llega a observar en 16.5% de los casos.<sup>33</sup> Se acompaña de oliguria, anuria y necrosis tubular proximal. La mioglobina induce la liberación de otros factores vasoconstrictores, como: citocinas, endotelinas y factor activador de las plaquetas. Las proteínas del grupo hem también captan al óxido nítrico, el cual es vasodilatador. En pacientes que sufren un episodio de insuficiencia renal aguda mioglobinúrica, la insuficiencia renal permanente es poco común.<sup>34</sup>

### **Tratamiento**

La insuficiencia renal mioglobinúrica puede poner en peligro la vida, por lo que su atención oportuna es primordial.

El tratamiento profiláctico para prevenir la necrosis tubular aguda incluye corregir la hipovolemia de la isquemia renal, facilitar la depuración de las proteínas del grupo hem y algunas maniobras citoprotectoras para reducir el daño renal.<sup>5</sup> Para prevenir el choque e isquemia renal, se administran líquidos intravenosos, usualmente en combinación con manitol y bicarbonato de sodio.<sup>35</sup>

Si persiste la insuficiencia renal, será necesario hacer una hemodiálisis, ya que la diálisis peritoneal no depura la mioglobina.<sup>2</sup>

## Comentario

En el caso de nuestro paciente, el episodio previo que se pudo confirmar antes del cuadro de mioglobinuria fue la infección aguda de hepatitis A, todos los demás estudios de extensión resultaron negativos para explicar la insuficiencia renal aguda. Ya se ha reportado en la literatura dicha relación,<sup>36</sup> aunque su frecuencia es muy baja.

## REFERENCIAS

- Tein I, Dimauro S, Rowland LP. Myoglobinuria. In: Rowland LP, Dimauro S (eds): *Handbook of Clinical Neurology: Myopathies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1992;p:553.
- Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure [editorial]. *Kidney Int* 1996;49:314.
- Kao PF, Tzen KY, Chen JY, *et al.* Rectus abdominis rhabdomyolysis after sit ups: Unexpected detection by bone scan. *Br J Sports Med* 1998;32:253.
- Provan I, Murray C, Mansberg VJ, *et al.* Intense muscle uptake of Tc-99m MDP and Ga-67 citrate in massive rhabdomyolysis. *Clin Nucl Med* 1997;22:463.
- Slater MS, Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: A review. *J Am Coll Surg* 1998;186:693.
- Penn AS. Myoglobinuria. In: Engel A, Franzini-Armstrong C (eds): *Myology*. New York: McGraw-Hill, 1994;p:1679.
- Powell SC, Freilander ER, Shihabi ZK. Myoglobin determination by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1984;317:87.
- Cloonan MJ, Bishop GA, Wilton-Smith PD, *et al.* An enzyme-immunoassay for myoglobin in normal serum and urine. Method, development, normal values and application to acute myocardial infarction. *Pathology* 1979;11:689.
- Loun B, Astles R, Copeland KR, *et al.* Adaptation of a quantitative immunoassay for urine myoglobin. Predictor in detecting renal dysfunction. *Am J Clin Pathol* 1996;105:479.
- Chinnery PF, Johnson MA, Taylor RW, *et al.* A novel mitochondrial tRNA phenylalanine mutation presenting with acute rhabdomyolysis. *Ann Neurol* 1997;41:408.
- Keightley JA, Hoffbuhr KC, Burton MD, *et al.* A microdeletion in cytochrome C oxidase (COX) subunit III associated with COX deficiency and recurrent myoglobinuria. *Nat Genet* 1996;12:410.
- Haller RG, Henriksson KG, Jorfeldt L, *et al.* Deficiency of skeletal muscle succinate dehydrogenase and aconitase. Pathophysiology of exercise in a novel human muscle oxidative defect. *J Clin Invest* 1991;88:1197.
- Ogasahara S, Engel AG, Frens D, *et al.* Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2379.
- Melberg A, Holme E, Oldfors A, *et al.* Rhabdomyolysis in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia. *Neurology* 1998;50:299.
- Bresolin N, Bet L, Moggio M, *et al.* Muscle glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Neurol* 1989;236:193.
- Fishbein WN, Armbrustmacher VW, Griffin JL. Myoadenylate deaminase deficiency: A new disease of muscle. *Science* 1978;200:545.
- Demos MA, Gitlin EL. Acute exertional rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1974;133:233.
- Diamond I, Aquino TI. Myoglobinuria following unilateral status epilepticus and ipsilateral rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1965;272:834.
- Langston JW, Ricci DR, Portlock C. Nonhypoxemic hazards of prolonged myoclonus. *Neurology* 1977;27:542.
- Jancovic J, Penn AS. Severe dystonia and myoglobinuria. *Neurology* 1982;32:1195.
- Jankovic J. Myoglobinuric renal failure in Huntington's chorea. *Neurology* 1986;36:138.
- Richter RW, Anderson MD, Kagen LS, *et al.* Myoglobinuria in tetanus. *Clin Res* 1970;18:445.
- Manchip SM, Hurel SJ. Rhabdomyolysis due to mania [letter]. *Br J Psychiatry* 1995;167:118.
- Knochel JP, Schlein EM. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest* 1972;51:1750.
- Singhal PC, Kumar A, Desroches L, *et al.* Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med* 1992;92:458.
- Kitka MJ, Meyer JP, Bishara RA, *et al.* Crush syndrome due to limb compression. *Arch Surg* 1987;122:1078.
- Gamboa ET, Eastwood AB, Hayes AP, *et al.* Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology* 1979;29:1323.
- Friedman BI, Libby R. Epstein-Barr virus associated with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Clin Pediatr* 1986;25:228.
- Bardelas JA, Winklestein JA, Seto DSY, *et al.* Fatal ECHO 24 infection in a patient with hypogammaglobulinemia: Relationship to dermatomyositis-like syndrome. *J Pediatr* 1977;90:396.
- Byrd RP Jr, Roy TM. Rhabdomyolysis and bacterial pneumonia. *Respir Med* 1998;92:359.
- Kagen LJ. Myoglobinemia and myoglobinuria in patients with myositis. *Arthritis Rheum* 1971;14:457.
- Rosa AL, Ashizawa T. Genetic ataxia. *Neurologic Clinics* 2002;20(3):
- Ward MH. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988;148:1553.
- David WS. Myoglobinuria. *Neurologic Clinics* 2000;18(1):215.
- Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990;322:825.
- Aggarwal SP, Khurana S, Sabharwal BD. Hepatitis A associated with myoglobinuria. *Indian J Gastroenterol* 1996;15(3):107.

## Caso clínico

# Linfoma difuso de células grandes tipo B mediastinal. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Leticia Lira Rivera,\* Jorge Mendoza Balanzario,\* Inés López Islas,\* Nayeli Gabriela Jiménez Saab,\* Héctor Flores Vergara,\*\* Jorge Morales Fuentes,\*\* José Juan Lozano Nuevo,\* Alberto Francisco Rubio Guerra\*

### Resumen

En años recientes se ha reportado un incremento en la frecuencia de linfomas no Hodgkin no linfoblásticos que afectan al mediastino. Constituyen el 4% de todas las neoplasias registradas en Estados Unidos, con una incidencia de 54,900 casos al año, fueron la causa de 26,100 muertes en el año 2000. En México, 5.6% de todas las neoplasias son linfomas no Hodgkin y los de localización mediastinal ocupan 29.8% y 22.7% se manifiestan de forma inicial como síndrome de vena cava superior, o bien por síntomas por compresión e infiltración de estructuras cercanas por el crecimiento de una tumoración intratorácica. El linfoma no Hodgkin de células B grandes que abarca al mediastino ocurre en adultos jóvenes con edad media de 26 años, con predominio en mujeres y en su mayoría con una localización en el mediastino anterior. Se comunica el caso de un hombre de 39 años de edad que inició con síntomas de compresión de las estructuras contiguas al mediastino medio y posterior, sin síndrome de vena cava superior, que correspondió a un linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes mediastinal, según la clasificación de REAL (*The revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*).

**Palabras clave:** tumor mediastinal, linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes, síndrome de vena cava superior.

### Introducción

Los linfomas forman un grupo heterogéneo de neoplasias malignas que se originan en órganos linfáticos, tienen marcadores celulares propios de las células B, T o ambas; lo que indica disrupción en el desarrollo normal de las células en sus diversas etapas.<sup>1,2</sup>

\* Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán.  
\*\* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Correspondencia: Dra. Leticia Lira Rivera. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis s/n, esq. Bandera, Col. Santa María Ticomán, CP 07330, México, DF. Tel./ fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com  
Recibido: marzo, 2003. Aceptado: mayo, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Abstract

In recent years an increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma has been reported non-lymphoblastics that affect mediastinum, accounting for 4% of all neoplastic registered in the United States, with an incidence of 54,900 cases in a year, causing 26,100 deaths 3 years ago (2000). In Mexico the 5.6% of all neoplastic are non-Hodgkin's lymphomas, among which those of presentation mediastinal represent 29.8% and 22.7% appear initially as superior vena cava syndrome; or by symptoms by compression and infiltration of near structures by intrathoracic growth of one tumor. Large B-cell lymphoma primarily involves the mediastinum and occurs in young adults with a median age of 26 years old, with a female's predominance in its majority with presentation in the anterior mediastinum. We present the case of a 39-year-old man, who began with symptoms by compression of contiguous structures' middle and back mediastinum, without presenting superior vena cava syndrome; corresponding to mediastinal large cell-B diffuse non-Hodgkin lymphoma according to classification of REAL (the revised European-American classification of lymphoid neoplasms).

**Key words:** mediastinal tumor, large cell-B diffuse non-Hodgkin lymphoma, superior vena cava syndrome.

Los linfomas no Hodgkin constituyen 4% de todas las neoplasias registradas en Estados Unidos, con una incidencia de 54,000 casos al año, y que causaron 26,000 muertes en el año 2000. Desde 1973 se ha observado aumento de estas neoplasias, al principio este incremento se explicó por la epidemia de infección por (VIH) Virus de Inmunodeficiencia Humana; sin embargo, el aumento global es independiente de este padecimiento.<sup>3,4</sup>

En México se ha encontrado en diversos estudios realizados en los diferentes servicios de oncología y neumología, que 5.6% de todas las neoplasias son linfomas no Hodgkin, y los linfomas no Hodgkin malignos mediastinales representan 29.8% del total y de éstos 22.7% aparecen al inicio como síndrome de vena cava superior.<sup>5-7</sup>

Según la clasificación de REAL (*The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*) el linfoma difuso de células grandes tipo B se considera dentro de los linfomas de células B, a pesar de tener características propias diferentes a ese grupo.<sup>6</sup> De acuerdo con la clasificación patológica más utilizada *the working formulation* esa neoplasia está en el grado intermedio de malignidad.<sup>7,8</sup>

Un índice internacional para el linfoma no Hodgkin agresivo (linfoma de células grandes difuso) identifica cinco factores de riesgo significativo en el pronóstico de la supervivencia general: edad (<60 años contra >60 años), concentración de lactato sérico deshidrogenasa (normal contra elevado), estado de actividad (0 o 1 contra 2 a 4). Los pacientes con dos o más factores de riesgo tienen menos del 50% de probabilidad de supervivencia general y está libre de recaída a cinco años.

### Informe del caso

Paciente masculino de 39 años de edad, originario del estado de Oaxaca, México. Cinco meses antes de su ingreso sufrió de tos seca aislada como único síntoma. Se trató con un médico de consulta privada con antitusígenos y antibióticos sin obtener respuesta favorable, por el contrario, los síntomas se exacerbaban con accesos y cada vez con más frecuencia. Un mes después se agregó al cuadro inicial disnea de medianos esfuerzos durante los cambios de posición (al agacharse); dos meses después cursó en una ocasión con fiebre aislada no cuantificada y diaforesis, así como lipotimia, recibió tratamiento en otro hospital con antimicrobianos y broncodilatadores sin mejoría. Dos meses después sufrió disfagia de los sólidos, progresión de la disnea con mínimos esfuerzos y nueva lipotimia. Hubo pérdida de peso de 6 kg en cinco meses. Acudió al servicio de urgencias donde se informó: disnea con mínimo esfuerzo, taquipneico, taquicárdico y con estridor laríngeo, vibraciones vocales y transmisión de la voz discretamente disminuida en la región subescapular izquierda del hemitórax izquierdo; sin síndrome pleuropulmonar; con trayectos venosos tortuosos en la extremidad inferior izquierda.

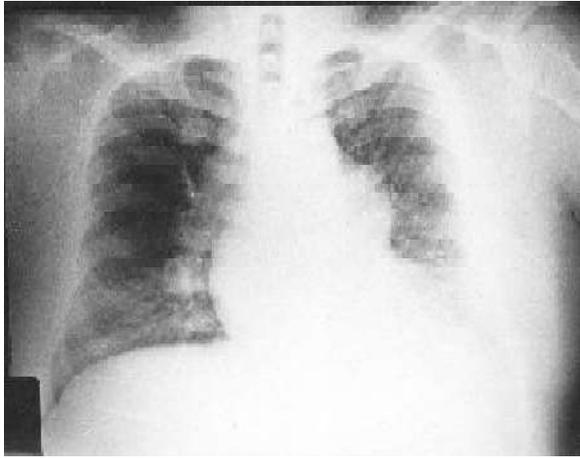
El resultado de la gasometría arterial fue de hipoxemia y saturación al 88% al aire ambiente, la radiografía de tórax reveló ensanchamiento mediastinal por aumento del grosor de ambas arterias pulmonares con predominio de la rama derecha, sin delimitarse en forma adecuada el perfil izquierdo del corazón (figura 1). También se realizó centellografía

ventilación-perfusión ante la sospecha de tromboembolia pulmonar, ésta reportó en su fase ventilatoria que el pulmón izquierdo sólo ventilaba en una pequeña porción del lóbulo superior y otra del lóbulo inferior. En la fase perfusoria con defecto subsegmentario apical en el pulmón derecho y el izquierdo con perfusión sólo de una pequeña porción basal; con alta probabilidad para tromboembolia pulmonar (figuras 2 y 3), por lo que se inició el tratamiento con heparina no fraccionada. Después se realizó una radiografía de tórax lateral en la que se observó una opacidad redondeada que ocupaba el mediastino medio y posterior (figura 4). También se practicó una tomografía computada de tórax en la que se observó una masa mediastinal que parecía corresponder a un gran conglomerado ganglionar, que ocupaba el mediastino medio y posterior, rodeaba la tráquea en su tercio inferior y al esófago con disminución importante de la luz de ambas estructuras, se desplazaban hacia la derecha (figura 5). Otro corte mostró que la tumoración comprimía, casi en su totalidad, la rama izquierda de la pulmonar, así como a su rama derecha en menor proporción, además de un derrame pleural izquierdo de cantidad moderada (figura 6). En otro corte se apreció cómo la tumoración mediastinal rodeaba y comprimía los bronquios principales con predominio sobre el izquierdo (figura 7). El ecocardiograma reportó sólo compresión extrínseca de la aurícula izquierda en su pared posterior. Con estos datos se explican todos los síntomas relacionados con la compresión de las estructuras mencionadas. Se suspendió la anticoagulación y se procedió a hacer una biopsia por aspiración con aguja fina, guiada por tomografía computada, se reportó como material insuficiente y se realizó una mediastinoscopia, la que reportó ganglios linfáticos pre y paratraqueales aumentados de tamaño y densidad. El reporte histopatológico fue el siguiente: hiperplasia folicular inespecífica. Se sometió al paciente a una toracotomía para biopsia a cielo abierto y se identificó una tumoración mediastinal nacarada blanda; el estudio histopatológico la reportó como linfoma no Hodgkin difuso de células grandes mediastinal (figura 8). Además, se realizaron estudios especiales de inmunohistoquímica (antígeno leucocitario común, PAN T y PAN B, figura 9) con resultado positivo para células B, por lo que el diagnóstico final fue: linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes mediastinal. Otras pruebas de extensión incluyeron: marcadores tumorales, química sanguínea, biometría hemática, examen general de orina, coagulograma, pruebas de función hepática, fibrobroncoscopia, tomografía computada abdominopélvica,

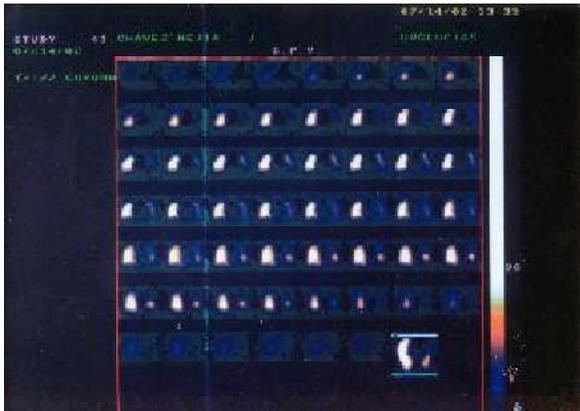
panendoscopia, aspirado de médula ósea y frotis de sangre periférica, con resultados en los límites normales. Una vez establecido el diagnóstico de certeza se inició el tratamiento quimioterapéutico con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona. El paciente manifestó mejoría de los síntomas al cerrar el reporte.

### Discusión

El linfoma difuso de células grandes tipo B se localiza de manera predominante en la célula tímica en el mediastino anterior y superior (85% de los casos). Corresponde al 5%

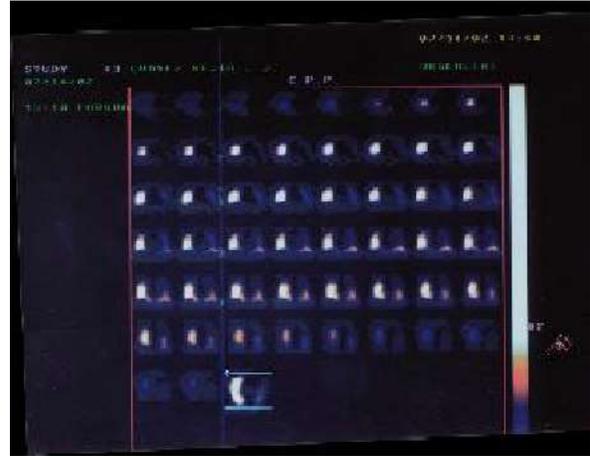


**Figura 1.** Radiografía de tórax en proyección anteroposterior. Se aprecia ensanchamiento mediastinal por engrosamiento de ambas ramas de la arteria pulmonar, con predominio de la rama derecha.

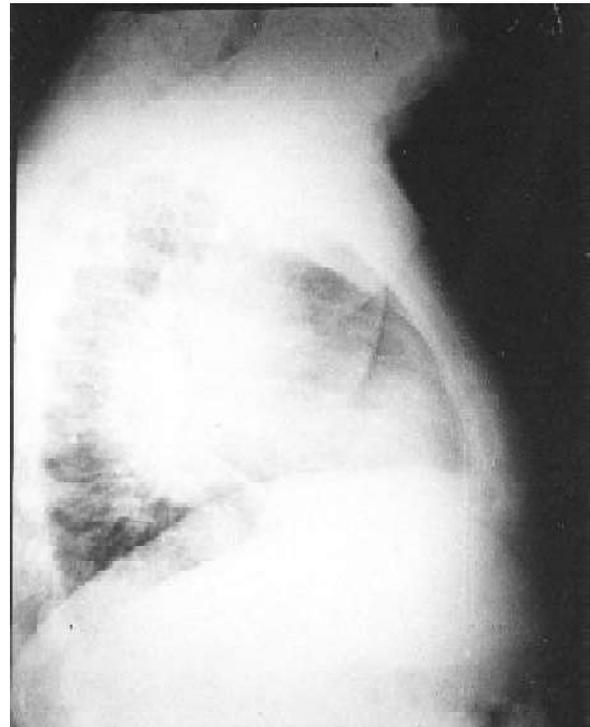


**Figura 2.** Centellografía ventilación/perfusión (V/Q). En la fase ventilatoria se aprecia ventilación sólo en una pequeña porción del lóbulo superior y otra del lóbulo inferior. En el resto hay una hipoventilación marcada.

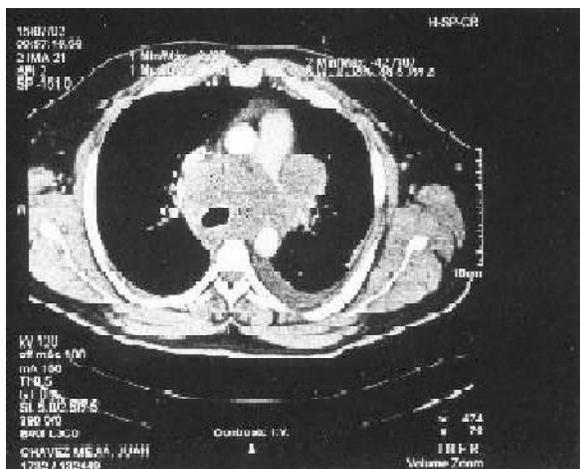
de todos los linfomas no Hodgkin y es responsable del 30% de los casos recién diagnosticados.<sup>9,10</sup>



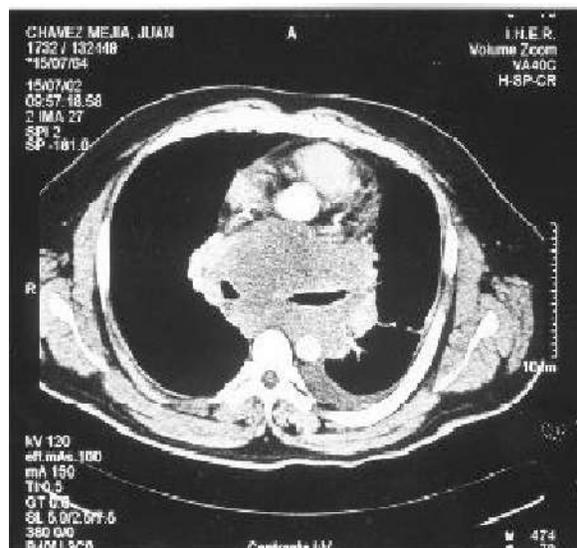
**Figura 3.** Centellografía ventilación/perfusión (V/Q). En su fase perfusoria se aprecia un defecto subsegmentario apical en el pulmón derecho y el izquierdo únicamente hay perfusión en una pequeña porción basal.



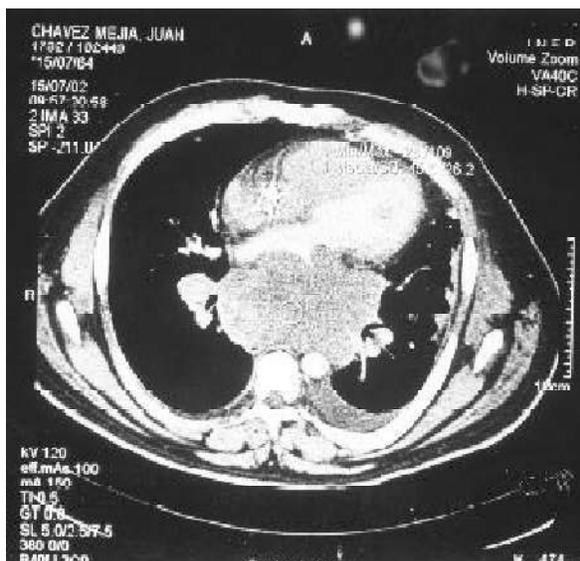
**Figura 4.** Radiografía de tórax lateral izquierda. Se observa una opacidad de forma redonda que ocupa el mediastino medio y posterior.



**Figura 5.** Tomografía axial computada de tórax. Se observa un gran conglomerado ganglionar que ocupa el mediastino medio y posterior, rodea a la tráquea en su tercio inferior y al esófago que disminuye, de manera importante, la luz de ambas estructuras con desplazamiento hacia la derecha.

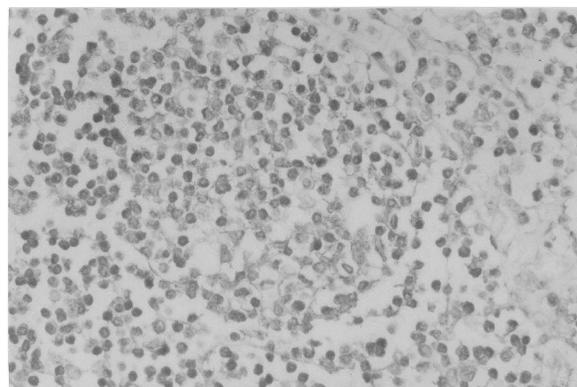


**Figura 7.** Tomografía axial computada de tórax. En este corte se observa la tumoración que rodea y comprime los bronquios principales con predominio sobre el izquierdo.



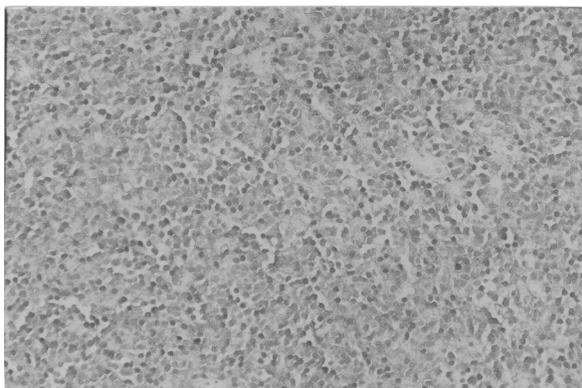
**Figura 6.** Tomografía axial computada de tórax. Se aprecia compresión casi total de la rama izquierda de la arteria pulmonar, también hay compresión en menor proporción de la rama derecha.

A diferencia del resto de los linfomas no Hodgkin esta variedad se manifiesta en personas jóvenes, con una media de edad de 30 años. Es más frecuente en mujeres en una relación de 3:1.<sup>11</sup> La mayoría de los pacientes cursan con masas de crecimiento rápido, con frecuencia con síntomas locales y sistémicos (designados síntomas B, fiebre re-



**Figura 8.** Estudio de inmunohistoquímica. Se utilizó antígeno leucocitario común, donde se observa el predominio de linfocitos.

currente con sudores nocturnos o pérdida de peso). Los síntomas de este paciente se explican por la compresión de las estructuras mediastinales, pudiendo haber síndrome de vena cava superior, disfagia progresiva, insuficiencia respiratoria por compresión bilateral del nervio frénico, trastornos de la voz, dolor torácico, tos, disnea, derrame pleural o pericárdico, de los que sólo algunos formaron parte del cuadro clínico de este caso.<sup>9,10</sup> En general, no invade la médula ósea ni estructuras extratorácicas. Las metastásis extratorácicas aparecen en 70% de los casos de primer diagnóstico y en 93% de los recurrentes.<sup>12</sup>



**Figura 9.** Estudio de inmunohistoquímica. PAN B en que se aprecia el predominio de población celular de linfocitos B.

El diagnóstico se sospecha por los síntomas de compresión que aparecen en las radiografías simple, posteroanterior y lateral en las que suele demostrarse el crecimiento mediastinal, y debe realizarse una tomografía axial computada toracoabdominal, aspirado de médula ósea puesto que, como se mencionó, no suele infiltrarla, a diferencia del linfoma linfoblástico que puede tener la misma localización; así mismo se determinarán los marcadores tumorales para diferenciarlo de los tumores germinales que pudieran confundir el diagnóstico. Por otra parte, los marcadores linfoides descartan la probabilidad de timomas. En cuanto a las alteraciones que se encontraron en los exámenes séricos básicos se menciona una elevación de DHL tres o cuatro veces sobre el valor normal; sin embargo, esto no es en todos los casos, también hay elevación en la b2 microglobulina, pero ésta no se ha reportado elevada en el linfoma difuso de células grandes tipo B y sí en otros linfomas no Hodgkin.<sup>14</sup>

Desde el análisis microscópico, las muestras obtenidas por biopsia por aspiración con aguja fina o biopsia directa pueden reportar una proliferación difusa de células B grandes (dos o tres veces mayores en relación con el tamaño de los linfocitos normales), con características mixoides e inmunoblásticas, en algunos casos son multilobuladas y pueden contener infiltrados fibrosos y zonas de necrosis, lo que dificulta el diagnóstico por este medio. El inmunofenotipo de estas células es CD20+, CD30-, más característico de linfoma Hodgkin, así como algunos otros marcadores que sugieren su origen tímico CD19, CD22 y ausencia de CD21.<sup>13-16</sup>

Existen diferencias importantes entre el linfoma difuso de células grandes tipo B de localización mediastinal y el

linfoma difuso de células grandes tipo B de localización periférica (cuadro 1).<sup>17-20</sup> Esto sugiere que los linfomas difusos de células B periféricos tienen un origen posgerminal a diferencia del mediastinal que su origen parece pregerminal.<sup>22-24</sup>

El pronóstico varía según la etapa de la enfermedad en la que se realice el diagnóstico. Cuando la detección se realiza en etapas tempranas se puede llegar a la remisión (>80% regresión de la tumoración mediastinal) en 50 al 70% de los casos. La mayoría de los pacientes con enfermedad localizada se curan con terapia de modalidad combinada. Entre los pacientes con enfermedad en etapa avanzada, 40% se cura con quimioterapia de combinación con doxorubicina. Son factores de mal pronóstico, un pobre estado funcional de las condiciones generales del paciente, complicaciones pericárdicas, respuesta incompleta al tratamiento inicial (no lograr regresión de la tumoración), así como un resultado positivo posterior al tratamiento en el SPECT con galio.<sup>24-26</sup>

En resumen, el linfoma difuso de células grandes tipo B mediastinal es una enfermedad poco frecuente, con diferencias marcadas en cuanto a su manifestación y pronóstico en relación con otros linfomas no Hodgkin, incluyendo los linfomas difusos de células grandes tipo B de localización periférica. Deben considerarse como probable diagnóstico en personas jóvenes con síntomas sugerentes de compresión de estructuras mediastinales, ya que, como en la mayor parte de las neoplasias, el pronóstico mejora mientras más temprano se realice el diagnóstico.

El caso clínico que se presenta es interesante por tratarse de un hombre, ya que este padecimiento se manifiesta más en mujeres, y la tumoración se encontró en el mediastino medio y posterior, al contrario de lo que se espera en la mayor parte de los casos, que la localización sea anterior. Por este motivo es que el paciente no sufrió síndrome de vena cava superior, sino sólo síntomas en relación con la compresión de las estructuras vecinas.

#### REFERENCIAS

1. Theodossiou C, Schwarzenberger P, *et al.* Non-Hodgkin' lymphomas. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45(3):820-9.
2. Devita VT, Hellman S, Rosenberg S. *Principles and practices of oncology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
3. Greenlee R, Murray T, Bolden S, *et al.* Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000;50:7.
4. Cotte T, Biggar R, Rosenberg P, *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS. Incidence, presentation and public health burden. *Int J Cancer* 1997;73:645.
5. Ibarra P, Kelly G, *et al.* Guía diagnóstico-terapéutica: Tumo-

- res y masas del mediastino. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2001;14:172-7.
6. Singer C, Rule S. Non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Med* 2001;5:362-4.
  7. Ibarra P, Kelly G. Síndrome de vena cava superior y tumores del tórax. En: *Oncología del tórax*. México: UNAM, PUIS, Coordinación de la Vinculación, MA Porrúa, 1999;pp:141-8.
  8. Harris N, Jaffe E, Stein H, *et al*. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm's: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361.
  9. The Non-Hodgkin's Lymphoma pathologic Classification Group. NCI-sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112.
  10. Besien V, Koen, Kelta, *et al*. Primary mediastinal B-cell lymphoma: A review of pathology and management. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1855-64.
  11. Young NA, Al-Saleem T. Diagnosis of lymphoma by fine-needle aspiration cytology using the revised European-American Classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 1999;87(6):325-45.
  12. Kim D, Mauch P, Shaffer, *et al*. Large cell and immunoblastic lymphoma of the mediastinum: prognostic features and treatment outcome in 57 patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1336-43.
  13. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, *et al*. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol* 1993;11:2306-13.
  14. Parfrey N, Mann R, Selonick S, *et al*. Malignant large cell lymphoma of B-cell type with multilobated nuclei. *Cancer* 1995;55:1913-7.
  15. Rodríguez J, Pugh W, Romaguera J, *et al*. Primary mediastinal large cell lymphoma is characterized by an inverted pattern of large tumoral mass low beta 2 microglobulin levels in serum an frequently elevated levels of serum lactate deshydrogenase. *Ann Oncol* 1994;9:847-9.
  16. Fung H, Nademanee A. Approach to Hodgkin's lymphoma in the new millennium. *Hematol Oncol* 2002;20:1-15.
  17. Addis B, Isaacson P. Large cell lymphoma of the mediastinum: A B-cell tumor of probable thymic origin. *Histopathology* 1986;10:379-90.
  18. Isaacson P. The current status of lymphoma classification. *Br J Haematol* 2000;109:258-66.
  19. Strollo D, Melissa L, *et al*. Primary mediastinal tumors. *Chest* 1997;112:1344-57.
  20. Lozzarino M, Orlandi E, *et al*. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol* 1993;12:2306-13.
  21. Cordier JF, Chailleux E, *et al*. Primary pulmonary lymphomas. *Chest* 1993; 103:201-8.
  22. Scarpa A, Bonetti F, Menestrina F, *et al*. Mediastinal large cell lymphoma of B-type, with sclerosis: genotypic analysis establishes its B nature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1997;412:17-21.
  23. Offit K, Parsa N, Jhanwar S, *et al*. Clusters of chromosome 9 aberrations are associated with clinicopathologic subsets of non-Hodgkin's lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1993;7:1-7.
  24. Capello D, Vitolo U, Pasqualucci L, *et al*. Distribution and pattern of BCL-6 mutations throughout the spectrum of B-cell neoplasia. *Blood* 2000;15:615-59.
  25. Copie-Bergman C, Gaulard P, Maouche C *et al*: The MAL gene is expressed in primary mediastinal large B lymphoma. *Blood* 1999;19:3567-75.
  26. Zinzani P, Martelli M, Magagnoli M, *et al*. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B, regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67) gallium scan in 50 patients. *Blood* 1999;94:3289-93.