MEDICINA INTERNA de México

ISSN 0186-4866

5

Volumen 20
septiembre-octubre, 2004

323 **EDITORIAL**
Manuel Ramiro Hernández

ARTÍCULOS ORIGINALES

325 **Microorganismo más frecuente causante de peritonitis en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética, con diálisis peritoneal continua ambulatoria**
Manuel Baños González, Fidel Cerda Téllez, Juan José Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra

333 **Identificación de falsos positivos de CK-MB**
Roberto Lanfranchi M, L Fernando García Frade R, Argentina Sandia Z

341 **Lipotoxicidad en la diabetes mellitus tipo 2**
Héctor Eloy Tamez Pérez, María Dolores Gómez de Ossio, Alejandra Lorena Tamez Peña, Mayra Ivonne Hernández Coria

347 **Sensibilidad y resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en el Hospital General de México**
Sandra Elizondo Argueta, César Rivera Benítez, Hilda Hidalgo Loperena

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

365 **Uso de bloqueadores de angiotensina II en el postinfarto del miocardio. Nuevos conceptos basados en pruebas**
René A. Martínez, Héctor Sánchez Mijangos, Felipe Rodríguez Davison

368 **Pruebas diagnósticas para hepatitis C**
Héctor Eloy Alvarez Martínez, Eduardo Pérez Campos

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

378 **El programa universitario de medicina interna**
Víctor H Olmedo, Eugenio L Flamand

381 **Homenaje a un estetoscopio en retiro**
José Luis Sandoval Gutiérrez

383 **Algo triste para contar**
Carlos Gerardo Esquivel Molina

CASOS CLÍNICOS

385 **Enfermedad de Castleman en la variedad multicéntrica. Revisión de la bibliografía basada en un caso**
Nancy X. Ramírez, Gustavo Rocha, Salvador Silva, Asiscle Villagómez, Salvador Ibarra

392 **Criptococosis cutánea y SIDA. Reporte de un caso y revisión de la literatura**
Teodoro Carrada Bravo

396 **RINCÓN DEL INTERNISTA**
Manuel Ramiro Hernández

REVISTA DEL COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO

Indizada en Artemisa (CENIDS) • Periódica • Directorio de Revistas Latindex • LILACS • Nivel 1. Institutos Nacionales de Salud • EBSCO
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx • www.medinet.net.mx

Medicina Interna de México

5
Volumen 20
septiembre-octubre, 2004

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo 2003-2004

Presidente
Dr. Antonio González Chávez
Vicepresidente
Dr. Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz
Primer Secretario Propietario
Dr. José Manuel San Román Buenfil
Primer Secretario Suplente
Dr. Rogelio Navarrete Castro
Segundo Secretario Propietario
Dr. Javier Guillermo Domínguez Herrera
Segundo Secretario Suplente
Dr. Ernesto Alcántar Luna
Tesorera
Dra. Araceli Arrioja Guerrero
Subtesorera
Dra. Ma. Teresa García Flores
Vocal de Capítulos y Filiales Estatales
Dr. Jorge Rodríguez García
Vocal de Admisión
Dr. Miguel Ángel Vázquez López
Vocal de Prensa y Difusión
Dr. Enrique García Castañeda
Vocal de Actividades Socioculturales
Dr. Gregorio Mora Orozco

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, Víctor Huggo Córdova Pluma, 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

Comité Editorial Internacional
Jaime Merino (España)
Daniel Sereni (Francia)
Alberto Malliani (Italia)
Christopher Davidson (Inglaterra)
Enrique Caballero (Estados Unidos)
Stefan Lindgren (Suecia)
Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Planificación
Dr. José Manuel San Román Buenfil
Dr. Ernesto Alcántar Luna
Asuntos Internacionales
Dr. Enrique García Castañeda
Dr. Joel Rodríguez Saldaña
Honor
Dr. Francisco Moreno Rodríguez
Dr. Juan Antonio Serafín Anaya
Asesoría
Dr. Antonio González Chávez
Dr. Jorge Rodríguez García
Servicio Social Profesional
Dr. Miguel Ángel Vázquez López
Dr. Gregorio Mora Orozco
Peritos
Dr. Rogelio Navarrete Castro
Educación Médica
Dr. Javier Guillermo Domínguez Herrera
Dr. Julián Espinoza Rey
Ética y Bioética Médica
Dra. Ma. Teresa García Flores
Dr. Bernardo Tanur Tatz
Investigación
Dr. Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz
Dr. Haiko Nellen Hummel

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. 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), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en LILACS.

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

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 el Colegio de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.

Fotografía de portada: Retrato de un anciano y su nieto que refleja fielmente los efectos del rinofima del hombre, acentuando el contraste entre la niñez y la vejez. The Louvre, París.

HEMOS INICIADO, EN TODO EL PAÍS, LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN PARA CREAR UN DIRECTORIO ACTUALIZADO. LES SOLICITAMOS A TODOS LOS SOCIOS NOS ENVÍEN ESTE FORMATO CON LA ACTUALIZACIÓN DE SUS DATOS AL FAX: 5669-0975.

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, A.C.

FORMATO DE ACTUALIZACIÓN DE DATOS DE SOCIOS

APELLIDO PATERNO: _____ **APELLIDO MATERNO:** _____

NOMBRE(S): _____ **CURP:** _____

DOMICILIO PARTICULAR

CALLE Y NÚM.: _____

COLONIA: _____

CIUDAD O MUNICIPIO: _____

ESTADO: _____ **CP:** _____

TELÉFONO: _____

DIRECCIÓN DEL CONSULTORIO

CALLE Y NÚM.: _____

COLONIA: _____

CIUDAD O MUNICIPIO: _____

ESTADO: _____ **CP:** _____

TELÉFONO: _____ **EXTENSIÓN:** _____

DATOS COMPLEMENTARIOS

E-MAIL: _____

FAX: _____

INSTITUCIÓN U HOSPITAL DONDE REALIZÓ LA RESIDENCIA:

_____

INSTITUCIÓN Y HOSPITAL DONDE TRABAJA:

_____

CÉDULA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA:

_____

GÉNERO: **HOMBRE** ☐ **MUJER** ☐

Medicina Interna
de México
volumen 20, número 5 septiembre-octubre, 2004

ÍNDICE

323 **EDITORIAL**
Manuel Ramiro H.

ARTÍCULOS ORIGINALES

325 **Microorganismo más frecuente causante de peritonitis en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética, con diálisis peritoneal continua ambulatoria**
Manuel Baños González, Fidel Cerda Téllez, Juan José Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra

333 **Identificación de falsos positivos de CK-MB**
Roberto Lanfranchi M, L Fernando García Frade R, Argentina Sandia Z

341 **Lipotoxicidad en la diabetes mellitus tipo 2**
Héctor Eloy Tamez Pérez, María Dolores Gómez de Ossio, Alejandra Lorena Tamez Peña, Mayra Ivonne Hernández Coria

347 **Sensibilidad y resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en el Hospital General de México**
Sandra Elizondo Argueta, César Rivera Benítez, Hilda Hidalgo Loperena

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

365 **Uso de bloqueadores de angiotensina II en el postinfarto de miocardio: nuevos conceptos basados en pruebas**
René A. Martínez, Héctor Sánchez Mijangos, Felipe Rodríguez Davison

368 **Pruebas diagnósticas para hepatitis C**
Héctor Eloy Álvarez Martínez, Eduardo Pérez Campos

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

373 **El programa universitario de medicina interna**
Víctor H Olmedo, Eugenio L Flamand

381 **Homenaje a un estetoscopio en retiro**
José Luis Sandoval Gutiérrez

383 **Algo triste para contar**
Carlos Gerardo Esquivel Molina

INDEX

323 **EDITORIAL**
Manuel Ramiro H.

ORIGINAL ARTICLES

325 **Microorganisms that most frequently cause peritonitis in patients with chronic renal insufficiency secondary to diabetic nephropathy undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis**
Manuel Baños González, Fidel Cerda Téllez, Juan José Lozano Nuevo, Alberto Francisco Rubio Guerra

333 **Identification of CK-MB false positives**
Roberto Lanfranchi M, L Fernando García Frade R, Argentina Sandia Z

341 **Lipotoxicity in type 2 diabetes mellitus**
Héctor Eloy Tamez Pérez, María Dolores Gómez de Ossio, Alejandra Lorena Tamez Peña, Mayra Ivonne Hernández Coria

347 **Sensitivity and resistance to third- and fourth-generation cephalosporins in the General Hospital of Mexico**
Sandra Elizondo Argueta, César Rivera Benítez, Hilda Hidalgo Loperena

REVIEW ARTICLES

365 **The use of angiotensin II receptor blockers in acute myocardial infarction. New concepts based on evidence**
René A. Martínez, Héctor Sánchez Mijangos, Felipe Rodríguez Davison

368 **Diagnostic tests in hepatitis C**
Héctor Eloy Álvarez Martínez, Eduardo Pérez Campos

OPINION ARTICLES

373 **The university program of internal medicine**
Víctor H Olmedo, Eugenio L Flamand

381 **Homage to a retired stethoscope**
José Luis Sandoval Gutiérrez

383 **Something sad to tell**
Carlos Gerardo Esquivel Molina

CASOS CLÍNICOS

385 **Enfermedad de Castleman en la variedad multicéntrica. Revisión de la bibliografía basada en un caso**
Nancy X. Ramírez, Gustavo Rocha, Salvador Silva, Asisclo Villagómez, Salvador Ibarra

392 **Criptococosis cutánea y SIDA. Reporte de un caso y revisión de la literatura**
Teodoro Carrada Bravo

396 **RINCÓN DEL INTERNISTA**
Manuel Ramiro H.

CLINICAL CASES

385 **Multicenter variety of Castleman's disease: a review of bibliography based on a case**
Nancy X. Ramírez, Gustavo Rocha, Salvador Silva, Asisclo Villagómez, Salvador Ibarra

392 **Cutaneous *Cryptococcus* infection and AIDS. A report of a case and literature review**
Teodoro Carrada Bravo

396 **THE INTERNIST'S CORNER**
Manuel Ramiro H.

Med Int Mex 2004; 20: 323-4

Editorial

La impresión de cuál es la mayor causa de mortalidad en el país ha sido motivo no de discusiones pero sí de diferentes puntos de vista. Durante los últimos años se ha establecido que las enfermedades cardiovasculares, especialmente el infarto de miocardio, son la primera causa de mortalidad.[1] Hace poco se mencionó que lo era la diabetes mellitus, seguramente porque reunieron todas las formas de complicaciones crónicas.[2] Estos datos son ciertos y no importa, en el fondo, cuál enfermedad tiene el primer lugar, sino qué enfermedades están causando el mayor número de internamientos y qué mortalidad tiene cada una. Todo con el fin de realizar una adecuada planeación para su atención, misma que debiera ser anticipada; es decir, que los recursos humanos, materiales y financieros deben ser previstos en estos planes, con años de anticipación. Una dificultad consiste en que algunos grupos se disputan la primacía en la mortalidad y morbilidad de los padecimientos que atienden o en los que son especialistas; existen varios ejemplos de ello, creo que esto puede hacerse con un fin legítimo enfocado a obtener mayor atención y recursos para la atención de sus pacientes, luego vienen algunos fines con legitimidad más discutible, que son los comerciales.

Toda esta larga introducción es para comentar la aparición de varios artículos en los que se discute el tratamiento inmediato del infarto agudo de miocardio,[3,4,5] al que como hemos mencionado se le atribuyó, durante un tiempo, ser la principal causa de mortalidad, ahora superada por la diabetes mellitus pero que, independientemente del lugar, es una causa muy importante de muerte en edades productivas, y al que además de ofrecerle los mayores esfuerzos preventivos, hay que dedicarle grandes esfuerzos y recursos terapéuticos.

Algunos de nosotros hemos sido testigos de la importancia que se ha dado a la construcción y equipamiento de las instalaciones dedicadas a la atención del paciente con infarto agudo de miocardio, desde salas de hemodinamia hasta salas de cuidados intensivos especializados. Al mismo tiempo se ha desarrollado una industria muy poderosa dedicada a la fabricación de los equipos indispensables para la realización de los estudios y maniobras terapéuticas, hechos con gran ingenio y con la capacidad de desarrollo necesario para hacerla una industria creciente y pujante, con mecanismos comerciales eficientísimos que logran crear un mercado cada vez mayor y que, con métodos discutibles, consiguen no disminuir los precios a pesar de la competencia y el uso creciente.

Los estudios discuten la utilidad del máximo esfuerzo, las diferencias en los resultados entre la aplicación de trombolisis, de angioplastia primaria, y de la angioplastia inmediatamente después de la trombolisis, no parecen ser muy diferentes. Los estudios relatan y analizan cómo fueron surgiendo las diferentes formas terapéuticas y cómo se iniciaron, aspectos epidemiológicos, cambios fundamentales en el conocimiento de la enfermedad coronaria, pero también un entusiasmo, creo que en ocasiones desmedido de los cardiólogos, y un empuje comercial fortísimo de las industrias que surgieron paralelamente.

Desde luego que los esfuerzos fundamentales deben dirigirse a las medidas preventivas, sin que ello implique la desaparición de las necesidades de tratamiento, cuando menos a corto plazo. Nuestras instituciones asistenciales, incluidas las privadas, requieren instalaciones adecuadas para poder atender a los enfermos, la planeación financiera de las instalaciones físicas y la de la preparación de recursos humanos pudiera ser diferente, si una forma de tratamiento es superior o igual a otra. En este momento prácticamente todos los casos se enfrentan con la intención de ofrecer en el menor tiempo posible (siempre antes de tres horas de iniciado el cuadro) angioplastia

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

primaria (de rescate) con trombolisis previa (facilitada), en la mayoría de los casos se realiza la colocación de *stents,* con frecuencia más de uno. Estos *stents* cada vez se elaboran con tecnología más avanzada, en búsqueda de evitar la posibilidad de retrombosis, además del muy elevado costo de los equipos. Cada estudio tiene el costo de las instalaciones físicas y, en ocasiones, el derivado de un traslado urgente hasta la unidad hospitalaria que cuenta con los recursos físicos y humanos.

Hoy en día, en nuestro país, lo mismo que en casi todos, los recursos económicos dedicados a la atención médica son insuficientes, por lo que es particularmente importante dirigirlos de la mejor manera posible. Para enfrentar algunos de los problemas de salud con mayor prevalencia actual, entre ellos la cardiopatía isquémica, se requieren grandes cantidades de dinero.

Los resultados de referencia plantean la necesidad de practicar en México estudios, cuidadosamente planeados, con especial visión en los aspectos éticos, que permitan precisar cuáles son las mejores posibilidades terapéuticas de la cardiopatía isquémica y de ellos derivar una planeación adecuada desde diversos puntos de vista.

Manuel Ramiro H.
Editor

REFERENCIAS

1. Estadísticas de mortalidad en México: Muertes registradas en el año 2000. Salud Publica Mex 2002;44(3):2662-82.
2. Estadísticas de mortalidad en México: Muertes registradas en el año 2001. Salud Publica Mex 2002;44(6):565-81.
3. Smith R. Angioplasters and thrombolysers. BMJ 2002; 328:1234-5.
4. Brophy JM, Bogaty P. Primary angioplasty and thrombolysis are both reasonable options in acute myocardial infarction. BMJ 2004;328:1254-6.
5. Bogaty P, Brophy JM. Primary angioplasty or thrombolysis? A topical parable. BMJ 2004;328:1257-8.

Med Int Mex 2004; 20: 325-8

Artículo original

Microorganismo más frecuente causante de peritonitis en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética, con diálisis peritoneal continua ambulatoria

Manuel Baños González,* Fidel Cerda Téllez,* Juan José Lozano Nuevo,* Alberto Francisco Rubio Guerra*

RESUMEN

Antecedentes: la peritonitis es motivo de ingresos hospitalarios y la segunda causa de muerte en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal. A pesar de que son los microorganismos relacionados con esta enfermedad, en nuestro medio no se cuenta con estudios previos que identifiquen al agente causal más frecuente.
Objetivo: identificar el microorganismo más frecuente causante de peritonitis en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética, con diálisis peritoneal continua ambulatoria.
Material y métodos: se realizó un estudio transversal, descriptivo, en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética. Éstos recibían diálisis peritoneal continua ambulatoria, tenían datos clínicos de peritonitis y líquido de diálisis peritoneal turbio con más de 100 leucocitos y más del 50% de polimorfonucleares. Se cultivaron muestras de líquido de diálisis peritoneal en agar Mac Conkey, manitol, gelosa sangre, gelosa chocolate y Sabouraud, los cuales permanecieron de 48 a 72 horas a 37°C en incubación.
Resultados: del 1 de julio del 2002 al 30 de junio del 2003 se estudiaron 42 muestras de líquido de diálisis peritoneal de pacientes que recibían diálisis peritoneal continua ambulatoria. Se obtuvo un porcentaje de aislamiento del 71.42% (30 pacientes). Del total de los cultivos positivos, 56.66% (17) correspondió a microorganismos grampositivos; estafilococo coagulasa negativo con 30% (9); *Staphylococcus aureus* con 23.33% (7) y bacilos grampositivos con 3.33% (1). Los bacilos gramnegativos representaron 40% del total de aislamientos: *Pseudomonas aeruginosa* 16.66% (5), *Enterobacter* 10% (3), *Citrobacter* 3.33% (1), *Proteus* 3.33% (1), *E. coli* 3.33% (1) y *Serratia* 3.33% (1). En un paciente se aisló *Candida albicans*.
Conclusión: los cocos grampositivos son los microorganismos que con mayor frecuencia ocasionan peritonitis en pacientes atendidos en el Hospital General de Ticomán y que tienen insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética en diálisis peritoneal continua ambulatoria.
Palabras clave: peritonitis, diálisis peritoneal continua ambulatoria, insuficiencia renal crónica.

ABSTRACT

Background: Peritonitis is a usual cause of admissions into hospitals and the second reason of death in patients with chronic renal failure in peritoneal dialysis. There are many microorganisms related to this pathology and unfortunately there are not previous studies that may identify the most common cause agent.
Objective: To identify the most common microorganism that causes peritonitis in patients with chronic renal failure followed by diabetic nephropathy and undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Material and methods: A descriptive cross-sectional study was carried out. It included patients with chronic renal failure followed by diabetic nephropathy. They had clinical manifestations of peritonitis and cloudy peritoneal fluid with more than 100 leukocytes and more than 50% of polymorphonuclear. Samples of peritoneal fluid in agar Mac Conkey, manitol, blood gelosa, chocolate gelosa and Sabouraud were cultured with an incubation from 48 to 72 hours at 37°C.
Results: From July 1st, 2002 to June 30th, 2003 a total of 42 samples of peritoneal fluid obtained from patients in continuous ambulatory peritoneal dialysis were analyzed. We got an isolation percentage of 71.42% (30). Of the total positive cultures obtained, 56.66% (17) corresponded to gram-positive microorganisms; coagulase-negative *Staphylococcus* with 30% (9), *Staphylococcus aureus* with 23.33% (7) and gram-positive bacilli with 3.33% (1). Gram-negative bacilli represented 40% of the total isolations, *Pseudomonas aeruginosa* 16.66% (5), *Enterobacter* 10% (3), *Citrobacter* 3.33%(1), *Proteus* 3.33% (1), *E. coli* 3.33% (1) and *Serratia* 3.33% (1). *Candida albicans* was isolated in one patient.
Conclusions: Coagulase-negative *Staphylococcus* is the most common cause of peritonitis in patients with chronic renal failure secondary to diabetic nephropathy undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis at our hospital. Gram-negative bacilli represent a common cause of peritonitis with a greater percentage than the one reported in literature. Patients included in this study were of low socioeconomic and educational level, which could favor the infection by these microorganisms.
Key words: peritonitis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, chronic renal failure.

La diabetes es la principal causa de insuficiencia renal crónica en nuestro país y es un factor de riesgo para infección, puesto que daña los mecanismos de defensa inmunológica[1] y la función fagocítica.[2] Las infecciones son responsables de 12 al 22% de muertes en los pacientes que reciben diálisis en Estados Unidos y Canadá.[3] Asimismo, son la segunda causa más frecuente de mortalidad en pacientes que reciben diálisis después de la enfermedad arterial coronaria.[4,5,6] En México, un alto porcentaje de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal reciben diálisis peritoneal y más del 50% se encuentra en diálisis peritoneal continua ambulatoria. Las infecciones son causa importante de morbilidad, pues son responsables de una alta proporción de ingresos hospitalarios. El riesgo de padecer peritonitis es directamente proporcional a la duración de la diálisis: 60% para el final del primer año de tratamiento, 80% a los dos años y 90% a los tres.[7]

La diabetes, el nivel socioeconómico bajo y la desnutrición en la población mexicana aumentan el riesgo de infección.[8] Una gran variedad de microorganismos suele causar peritonitis.[9,10] Los microorganismos grampositivos, especialmente *S. aureus* y *S. epidermidis*,[11] son los patógenos más frecuentes. Sin embargo, en los pacientes que utilizan nuevos sistemas para diálisis peritoneal hay disminución en la incidencia de peritonitis por grampositivos, pero se incrementa la probabilidad de infección por gramnegativos. *Staphylococcus aureus* alcanza, en algunas series, 66% del total de casos de peritonitis.[12] Esta elevada participación no sólo puede relacionarse con el poder patógeno del germen, sino también con su capacidad de colonizar la piel y los orificios corporales. En otras series se ha reportado que el estafilococo coagulasa negativo[13] es el principal patógeno en peritonitis que se relaciona con la diálisis peritoneal continua ambulatoria y causa aproximadamente la mitad de los episodios de peritonitis.

* Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán, SSDF, México, DF.

Correspondencia: Dr. Manuel Baños González. Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis S/N, Esq. Bandera. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com
Recibido: abril, 2004. Aceptado: mayo, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y descriptivo para el que se seleccionó a pacientes mayores de 40 años de edad con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética. Éstos se encontraban en diálisis peritoneal continua ambulatoria, con sistemas de conexión en Y, con diagnóstico de peritonitis secundaria, con dolor abdominal y líquido de diálisis peritoneal turbio con más de 100 leucocitos y más del 50% de leucocitos polimorfonucleares.

Previo lavado de manos y colocación de guantes estériles; se realizó asepsia y antisepsia del orificio de alida del catéter con yodo polivinil en espuma y gasas estériles; se extrajo líquido de diálisis de la cavidad abdominal con jeringa estéril de 10 cc y se colocó en el tubo de ensayo estéril (previamente identificado con nombre completo); por último, se envió al laboratorio de análisis clínicos. La muestra se centrifugó para concentrar los microorganismos; el sobrenadante se decantó y se inoculó mediante asa metálica en cajas de Petri con medios para cultivo, Mac Conkey, manitol, agar gelosa sangre, Sabouraud, y permaneció de 48 a 72 horas a 37°C en incubación para su interpretación.

RESULTADOS

Del 1 de julio del 2002 al 30 de junio del 2003 se estudiaron 42 muestras de pacientes (24 mujeres y 18 hombres) con rango de edad de 41 a 67 años (media de 52.5), con promedio de escolaridad de tercero de primaria y tiempo de evolución de diabetes de 3 a 27 años (media de 16.14 años). Éstos recibieron diálisis peritoneal continua ambulatoria de 1 a 48 meses (media de 14.1 meses). Se obtuvo un porcentaje de aislamiento del 71.42% (30 pacientes). Del total de los cultivos positivos, 56.66% (17) correspondió a microorganismos grampositivos; estafilococo coagulasa negativo con 30% (9); *Staphylococcus aureus* con 23.33%(7) y bacilos grampositivos con 3.33% (1). Los bacilos gramnegativos representaron 40% del total de aislamientos: *Pseudomonas aeruginosa* 16.66% (5), *Enterobacter* 10% (3), *Citrobacter* 3.33% (1), *Proteus* 3.33%

(1), *E. coli* 3.33% (1), *Serratia* 3.33% (1). En un paciente se aisló *Candida albicans* (figuras 1 y 2).

Análisis

Son varios los microorganismos que se relacionan con la infección peritoneal en pacientes a quienes se practica diálisis; la mayor parte de los estudios señala a los cocos grampositivos como los más frecuentes. En una revisión, Johnson encontró que, por lo general, un solo patógeno, que se origina de la piel o vía respiratoria superior, es causante de peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria. Aproximadamente 60 a 70% de los casos son causados por cocos grampositivos, 20 a 30% por bacilos gramnegativos y el resto por otras bacterias, hongos y micobacterias. Sin embargo, el estafilococo coagulasa

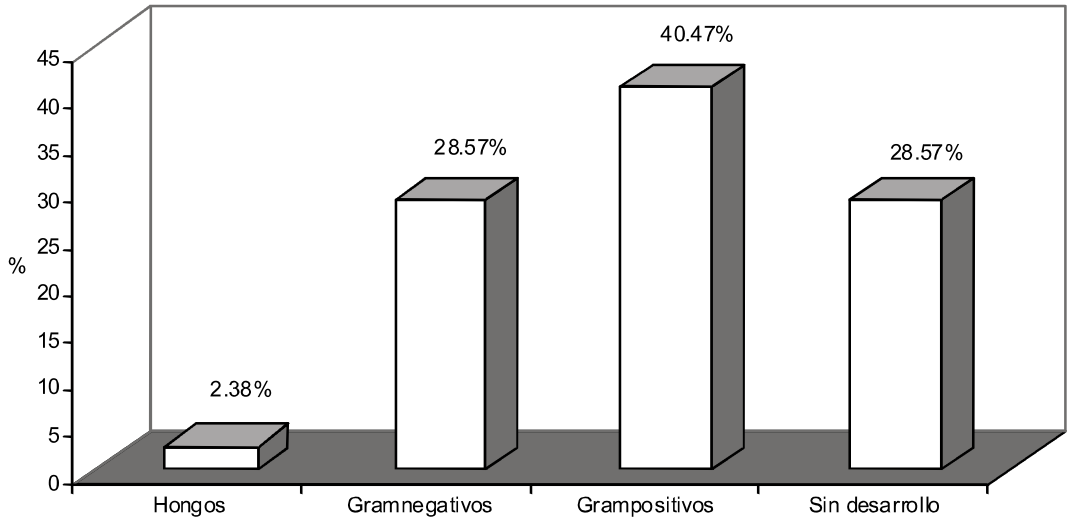

Figura 1. Resultados de cultivos.

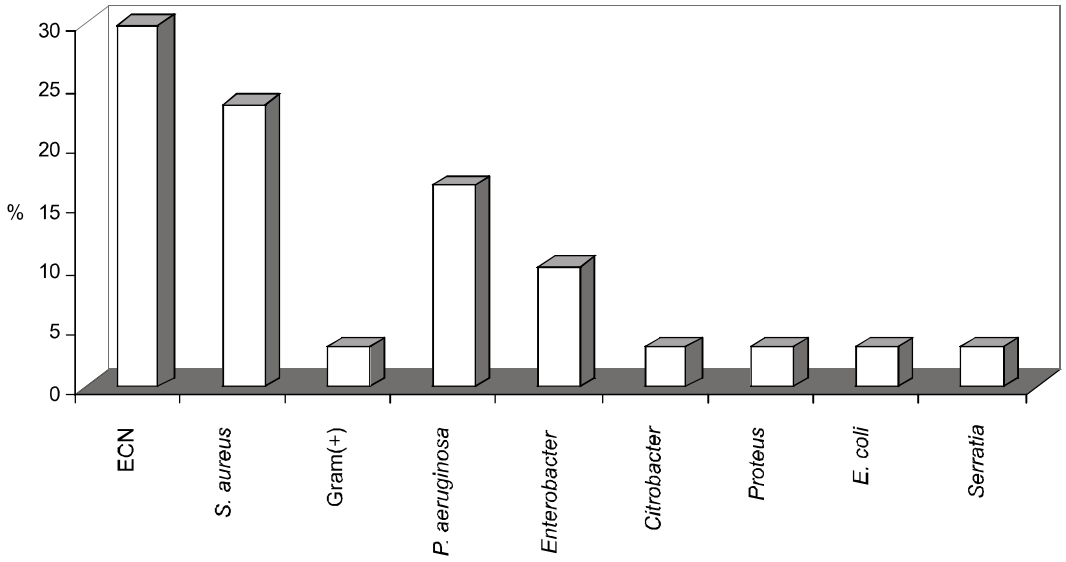

Figura 2. Microorganismos aislados en líquido de diálisis peritoneal. ECN: estafilococo coagulasa negativo.

negativo es el patógeno más común, seguido del *Staphylococcus aureus*.[14]

El cultivo ofrece mayor aislamiento que la tinción de Gram, pero requiere mayor concentración del líquido de diálisis por centrifugación, filtración o lisis-centrifugación.

Aun con métodos especializados, 3 al 30% de las peritonitis relacionadas con diálisis peritoneal continua ambulatoria tienen cultivo negativo. El pronóstico de peritonitis causada por *S. aureus* y gramnegativos (especialmente *Pseudomonas*) es peor que la ocasionada por otros estafilococos; esto, a su vez, predispone a los pacientes a la recolocación del catéter, hospitalización, transferencia a hemodiálisis y muerte.[15]

La peritonitis por estafilococo coagulasa negativo tiene una alta probabilidad de resolución.[16]

DISCUSIÓN

El porcentaje de pacientes con cultivo sin crecimiento bacteriano en el líquido de la diálisis fue de 29%. Los reportes refieren un porcentaje de no aislamiento de 3% e, incluso, de 30%. Algunos estudios consideran que *Staphylococcus aureus* es el microorganismo aislado más común en este tipo de pacientes; sin embargo, otros señalan que el estafilococo coagulasa negativo es aún más frecuente.[17] El presente estudio encontró que éste fue la causa más frecuente de peritonitis en pacientes con insuficiencia renal secundaria a neuropatía diabética con diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Los bacilos gramnegativos representan 42.3% de los aislamientos en cultivo; por esto hay incremento en el aislamiento de estos microorganismos. *Pseudomonas aeruginosa* es el principal representante de este grupo, seguido por *Enterobacter* y, con menor frecuencia, *Citrobacter*, *Proteus* y *E. coli*. La fuente de microorganismos gramnegativos relacionados con peritonitis en diálisis peritoneal se ha atribuido al origen gastrointestinal y cutáneo. El grupo de pacientes que se incluyeron en este estudio son de nivel socioeconómico y educativo bajo, lo que podría favorecer la infección por estos microorganismos.

Es necesario realizar nuevos estudios que consideren el número de casos de peritonitis, disfunción y recambios de catéter previos.

REFERENCIAS

1. Descamps-Latscha B. T cells and B cells in chronic renal failure. Semin Nephrol 1996;16:183.
2. Krediet R. The peritoneal membrana in chronic peritoneal dialysis. Kidney Int 1999;55:331-56.
3. Murphy SW, Foley R, Barrett B, Parfrey PS, Kent G, et al. Comparative mortality of hemodialysis and peritoneal dialysis in Canada. Kidney Int 2000;5:1720-26.
4. Causes of death. United States Renal Data System. USRDS 1998 annual data report. Bethesda MD. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1999;pp:79-90.
5. Jager J. Mortality and technique failure in patient starting chronic peritoneal dialysis. Kidney Int 1999;55:1476-85.
6. Pastan S, Bailey J. Medical progress. Dialysis therapy. N Engl J Med 1998;338:1428-37.
7. Minnaganti V, Cunha B. Infections associated with uremia and dialysis. Infect Dis Clin North Am 2001;15:385-406.
8. Monteón F, Correa-Rotter R, Paniagua DA, Hurtado ME, et al. Prevention of peritonitis with disconnect systems in CAPD. Kidney Int 1998;54:2123-8.
9. Van DW, Veys N, Vanholder R, Lameire N. Peritoneal dialysis related peritonitis: the art of rope dancing. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1878-82.
10. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations. Perit Dial Int 2000;20:396-411.
11. Modun BJ, Cockayne A, Finch R, Williams P. The *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* transferrin-binding proteins are expressed *in vivo* during infection. Microbiology 1998;144:1005-12.
12. Saklayen M. CAPD peritonitis. Medical Clin North Am 1990;74:997-1010.
13. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci. Pathogens associated with medical progress. Clin Infect Dis 1994;19:231-43.
14. Johnson C, et al. Peritonitis uptake on pathophysiology, clinical manifestations, and management. Infect Dis Clin North Am 1997;24:1035-47.
15. Bunke CM, Brier ME, Golper TA. *Pseudomonas* peritonitis in peritoneal dialysis patients: The Network 9 peritonitis study. Am J Kidney Dis 1995;25:769-74.
16. Bunke CM, Brier ME, Golper TA. Outcomes of single organism peritonitis in peritoneal dialysis. Kidney Int 1997;52:524-9.
17. Monssen O. Clonal spread of staphylococci among patients with peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int 2000;57:613-8.

Med Int Mex 2004; 20: 329-32

Original article

Microorganisms that most frequently cause peritonitis in patients with chronic renal insufficiency secondary to diabetic nephropathy undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis

Manuel Baños González,* Fidel Cerda Téllez,* Juan José Lozano Nuevo,* Alberto Francisco Rubio Guerra*

RESUMEN

Antecedentes: la peritonitis es motivo de ingresos hospitalarios y la segunda causa de muerte en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal. A pesar de que son los microorganismos relacionados con esta enfermedad, en nuestro medio no se cuenta con estudios previos que identifiquen al agente causal más frecuente.
Objetivo: identificar el microorganismo más frecuente causante de peritonitis en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética, con diálisis peritoneal continua ambulatoria.
Material y métodos: se realizó un estudio transversal, descriptivo, en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética. Éstos recibían diálisis peritoneal continua ambulatoria, tenían datos clínicos de peritonitis y líquido de diálisis peritoneal turbio con más de 100 leucocitos y más del 50% de polimorfonucleares. Se cultivaron muestras de líquido de diálisis peritoneal en agar Mac Conkey, manitol, gelosa sangre, gelosa chocolate y Sabouraud, los cuales permanecieron de 48 a 72 horas a 37°C en incubación.
Resultados: del 1 de julio del 2002 al 30 de junio del 2003 se estudiaron 42 muestras de líquido de diálisis peritoneal de pacientes que recibían diálisis peritoneal continua ambulatoria. Se obtuvo un porcentaje de aislamiento del 71.42% (30 pacientes). Del total de los cultivos positivos, 56.66% (17) correspondió a microorganismos grampositivos; estafilococo coagulasa negativo con 30% (9); *Staphylococcus aureus* con 23.33% (7) y bacilos grampositivos con 3.33% (1). Los bacilos gramnegativos representaron 40% del total de aislamientos: *Pseudomonas aeruginosa* 16.66% (5), *Enterobacter* 10% (3), *Citrobacter* 3.33% (1), *Proteus* 3.33% (1), *E. coli* 3.33% (1) y *Serratia* 3.33% (1). En un paciente se aisló *Candida albicans*.
Conclusión: los cocos grampositivos son los microorganismos que con mayor frecuencia ocasionan peritonitis en pacientes atendidos en el Hospital General de Ticomán y que tienen insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética en diálisis peritoneal continua ambulatoria.
Palabras clave: peritonitis, diálisis peritoneal continua ambulatoria, insuficiencia renal crónica.

ABSTRACT

Background: Peritonitis is a usual cause of admissions into hospitals and the second reason of death in patients with chronic renal failure in peritoneal dialysis. There are many microorganisms related to this pathology and unfortunately there are not previous studies that may identify the most common cause agent.
Objective: To identify the most common microorganism that causes peritonitis in patients with chronic renal failure followed by diabetic nephropathy and undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Material and methods: A descriptive cross-sectional study was carried out. It included patients with chronic renal failure followed by diabetic nephropathy. They had clinical manifestations of peritonitis and cloudy peritoneal fluid with more than 100 leukocytes and more than 50% of polymorphonuclear. Samples of peritoneal fluid in agar Mac Conkey, manitol, blood gelosa, chocolate gelosa and Sabouraud were cultured with an incubation from 48 to 72 hours at 37°C.
Results: From July 1st, 2002 to June 30th, 2003 a total of 42 samples of peritoneal fluid obtained from patients in continuous ambulatory peritoneal dialysis were analyzed. We got an isolation percentage of 71.42% (30). Of the total positive cultures obtained, 56.66% (17) corresponded to gram-positive microorganisms; coagulase-negative *Staphylococcus* with 30% (9), *Staphylococcus aureus* with 23.33% (7) and gram-positive bacilli with 3.33% (1). Gram-negative bacilli represented 40% of the total isolations, *Pseudomonas aeruginosa* 16.66% (5), *Enterobacter* 10% (3), *Citrobacter* 3.33%(1), *Proteus* 3.33% (1), *E. coli* 3.33% (1) and *Serratia* 3.33% (1). *Candida albicans* was isolated in one patient.
Conclusions: Coagulase-negative *Staphylococcus* is the most common cause of peritonitis in patients with chronic renal failure secondary to diabetic nephropathy undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis at our hospital. Gram-negative bacilli represent a common cause of peritonitis with a greater percentage than the one reported in literature. Patients included in this study were of low socioeconomic and educational level, which could favor the infection by these microorganisms.
Key words: peritonitis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, chronic renal failure.

Diabetes is the principal cause of chronic renal insufficiency in our country, and is also a risk factor for infection because it damages immunological defense mechanisms[1] and phagocytic function.[2] These infections are responsible for 12%-22% of all deaths in patients receiving dialysis in the United States and Canada.[3] Also, these infections are the second-leading cause of mortality in patients receiving dialysis after diagnosis of coronary artery disease.[4-6] In Mexico, an elevated percentage of patients with terminal chronic renal insufficiency receive peritoneal dialysis and more than 50% receive continuous ambulatory peritoneal dialysis. Infections are a significant cause of morbidity; they are responsible for a high proportion of hospital admissions. The risk of peritonitis is directly proportional to the duration of dialysis: 60% at the end of the first year of treatment, 80% after two years, and 90% after three years.[7]

Within the Mexican population, the risk of infection increases in the presence of the following factors: diabetes, low socioeconomic level, and malnutrition.[8] A wide variety of microorganisms cause peritonitis.[9,10] Gram-positive microorganisms, especially *S. aureus* and *S. epidermidis*,[11] are the most frequent pathogens.

In patients treated with newer peritoneal dialysis systems, the incidence of gram-positive peritonitis decreases, although the probability of gram-negative infection increases. In some studies, *Staphylococcus aureus* has reached a frequency of up to 66% of all peritonitis cases;[12] this elevation could be related not only to the pathogenic potency of the germ, but also to its capacity to colonize the skin and body cavities. Other reports have indicated that coagulase-negative *Staphylococcus*[13] is the principal pathogen in peritonitis related to continuous ambulatory peritoneal dialysis, and that it causes approximately half of all peritonitis episodes.

* Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán, SSDF, México, DF.

Correspondence: Dr. Manuel Baños González. Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis S/N, Esq. Bandera. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com
Received: April, 2004. Accepted: May, 2004.

Translation: Tim Anderson.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

MATERIAL AND METHODS

In a transversal, descriptive study, patients were selected who were over 40 years of age and who had chronic renal insufficiency secondary to diabetic nephropathy. These patients were undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis with Y-set systems, with diagnosis of secondary peritonitis, abdominal pain and peritoneal dialysis fluid turbidity in excess of 100 leukocytes and more than 50% polymorphonuclear.

Previous hand washing and application of sterile gloves, asepsis and antisepsis of the catheter exit orifice were performed with povidone iodine ointment and sterile gases; dialysis fluid was extracted from the abdominal cavity with a 10cc sterile syringe and placed in a sterile assay tube (previously identified with complete name). Lastly, the sample was sent to a laboratory for clinical analysis. The sample was centrifuged for microorganism concentration; supernatant was decanted and inoculated by metal handle in Petri dishes with culture media, Mac Conkey, mannitol, blood agar gel, Sabouraud, and remained in incubation for interpretation for 48 to 72 hours.

RESULTS

Between July 1, 2002 and June 30, 2003, samples were studied for 42 patients (24 women, 18 men) with an age range of 41 to 67 years (average of 52.5 years), with average third grade education, and time of evolution of diabetes ranging from 3 to 27 years (average, 16.14 years). The patients received continuous ambulatory peritoneal dialysis for 1 to 48 months (average, 14.1 months). An isolation rate of 71.42% (30 patients) was obtained. Of all positive cultures, 56.66% (17) corresponded to gram-positive microorganisms; and 30% (9) to coagulase-negative *Staphylococcus*. *Staphylococcus aureus* was linked to 23.33% (7) and gram-positive bacilli to 3.3% (1). Gram-negative bacilli represented 40% of all isolations: *Pseudomonas aeruginosa*, 16.66% (5); *Enterobacter*, 10% (3); *Citrobacter*, 3.33% (1); *Proteus*, 3.33% (1); *E. coli*, 3.33% (1), and *Serratia*, 3.33% (1). *Candida albicans* was isolated in one patient (Figures 1 and 2).

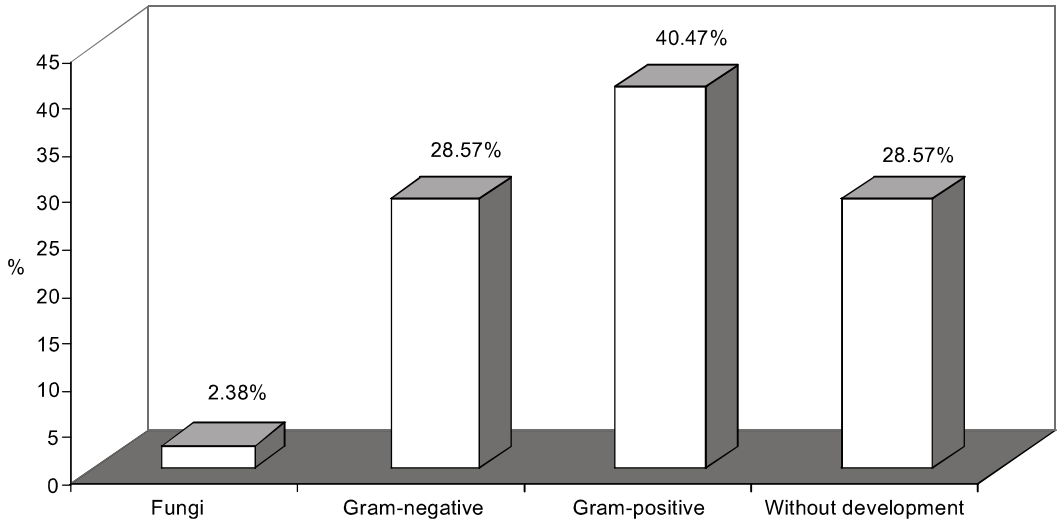

Figure 1. Culture results.

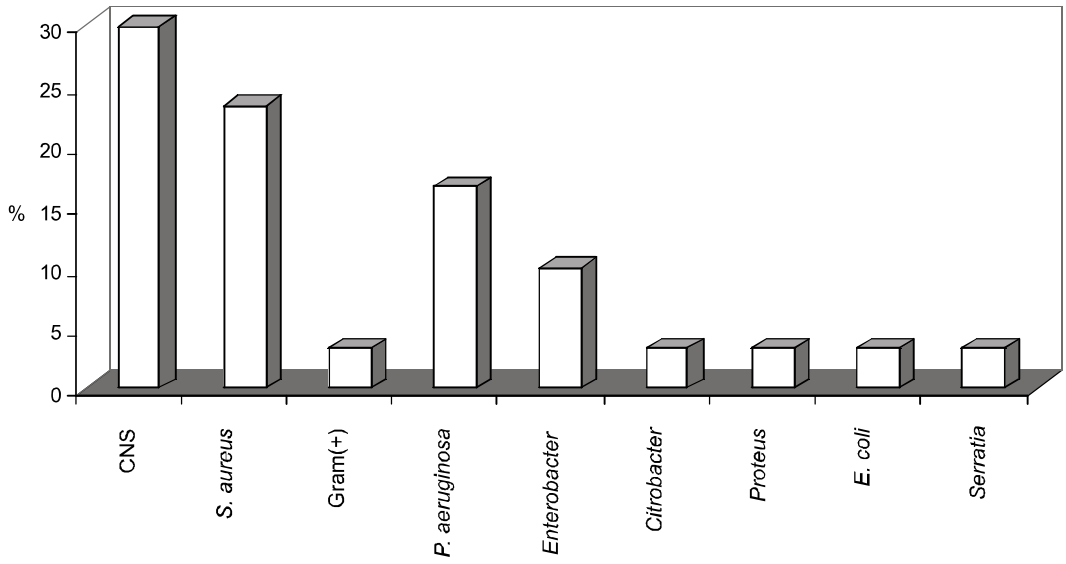

Figure 2. Microorganisms isolated in peritoneal dialysis fluid. CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*.

Analysis

Various microorganisms are linked to peritoneal infection in dialysis patients; the majority of published studies point to the gram-positive cocci as the most frequent. In one review, Johnson found that in general, a single pathogen, originating in the skin or upper respiratory tract, is the cause of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Approximately 60% to 70% of all cases are caused by gram-positive cocci, 20% to 30% by gram-negative bacilli, and the rest by other bacteria, fungus, and microbacteria. Overall, coagulase-negative *Staphylococcus* is the most common pathogen, followed by *Staphylococcus aureus*.[14]

Cultures offer a greater isolation than Gram-stain test, but require greater concentration of dialysis fluid by centrifuge, filtration, or lysis-centrifuge.

Even with specialized methods, 3% to 30% of peritonitis cases related to continuous ambulatory peritoneal dialysis have negative culture results. The prognosis of peritonitis caused by *S. aureus* and gram-negatives (especially *Pseudomonas*) is worse than that occasioned by other staphylococci; this, in turn, predisposes patients to catheter relocation, hospitalization, transferal to hemodialysis and death. [15]

Peritonitis from coagulase-negative *Staphylococcus* has a high probability of resolution.[16]

DISCUSSION

The percentage of patients whose culture did not have bacterial growth in dialysis fluid was 29%. Various reports refer to a non-isolation percentage of between 3% and 30%. Some studies consider *Staphylococcus aureus* the most commonly isolated microorganism in this type of patient; however, others suggest that coagulase-negative *Staphylococcus* is even more frequent.[17] The present study found that this was the most frequent cause of peritonitis in patients with renal insufficiency secondary to diabetic neuropathy with continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Gram-negative bacilli represent 42.3% of the isolates in culture; for this reason there is an increase in isolation of these microorganisms. *Pseudomonas aeruginosa* is the principal representative of this group, followed by *Enterobacter*, and with less frequency, *Citrobacter*, *Proteus* and *E. coli*. The source of gram-negative microorganisms related to peritonitis in peritoneal dialysis is thought to be of gastrointestinal and cutaneous origin. The group of patients included in this study pertain to a low socioeconomic and education level, factors which favor infection by these microorganisms.

It is necessary to undertake new studies that consider the number of peritonitis cases, dysfunction, and previous catheter repositioning.

REFERENCES

1. Descamps-Latscha B. T cells and B cells in chronic renal failure. Semin Nephrol 1996;16:183.
2. Krediet R. The peritoneal membrana in chronic peritoneal dialysis. Kidney Int 1999;55:331-56.
3. Murphy SW, Foley R, Barrett B, Parfrey PS, Kent G, et al. Comparative mortality of hemodialysis and peritoneal dialysis in Canada. Kidney Int 2000;5:1720-26.
4. Causes of death. United States Renal Data System. USRDS 1998 annual data report. Bethesda MD. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1999;pp:79-90.
5. Jager J. Mortality and technique failure in patient starting chronic peritoneal dialysis. Kidney Int 1999;55:1476-85.
6. Pastan S, Bailey J. Medical progress. Dialysis therapy. N Engl J Med 1998;338:1428-37.
7. Minnaganti V, Cunha B. Infections associated with uremia and dialysis. Infect Dis Clin North Am 2001;15:385-406.
8. Monteón F, Correa-Rotter R, Paniagua DA, Hurtado ME, et al. Prevention of peritonitis with disconnect systems in CAPD. Kidney Int 1998;54:2123-8.
9. Van DW, Veys N, Vanholder R, Lameire N. Peritoneal dialysis related peritonitis: the art of rope dancing. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1878-82.
10. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations. Perit Dial Int 2000;20:396-411.
11. Modun BJ, Cockayne A, Finch R, Williams P. The *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* transferrin-binding proteins are expressed *in vivo* during infection. Microbiology 1998;144:1005-12.
12. Saklayen M. CAPD peritonitis. Medical Clin North Am 1990;74:997-1010.
13. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci. Pathogens associated with medical progress. Clin Infect Dis 1994;19:231-43.
14. Johnson C, et al. Peritonitis uptake on pathophysiology, clinical manifestations, and management. Infect Dis Clin North Am 1997;24:1035-47.
15. Bunke CM, Brier ME, Golper TA. *Pseudomonas* peritonitis in peritoneal dialysis patients: The Network 9 peritonitis study. Am J Kidney Dis 1995;25:769-74.
16. Bunke CM, Brier ME, Golper TA. Outcomes of single organism peritonitis in peritoneal dialysis. Kidney Int 1997;52:524-9.
17. Monssen O. Clonal spread of staphylococci among patients with peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int 2000;57:613-8.

Med Int Mex 2004; 20: 333-6

Artículo original

Identificación de falsos positivos de CK-MB

Roberto Lanfranchi M,* L Fernando García Frade R,* Argentina Sandia Z*

RESUMEN

Antecedentes: desde hace tiempo, las enzimas cardiacas creatincinasa (CK) y su fracción MB (isoenzima CK-MB) se utilizan para el diagnóstico de necrosis miocárdica en el seno de la cardiopatía isquémica aguda. Las técnicas automatizadas de inmunoinhibición se emplean en los laboratorios para determinar la isoenzima CK-MB. Sin embargo, con ese método no es raro encontrar, en la práctica diaria, falsos positivos que pueden inducir al diagnóstico de infarto agudo del miocardio en un paciente con dolor torácico y elevación plasmática de esa isoenzima.
Objetivo: determinar la incidencia de casos falsos positivos de infarto agudo del miocardio con la determinación de la isoenzima CK-MB.
Material y método: de septiembre a diciembre del 2003 se recolectaron, en el Hospital Ángeles del Pedregal, los datos clínicos y de laboratorio de cuatro pacientes que tuvieron rangos normales en las concentraciones séricas de creatincinasa total y elevación de la isoenzima MB, determinadas por inmunoinhibición. Después se realizó la electroforesis de las enzimas cardiacas.
Resultados: se obtuvieron concentraciones de CK-MB por arriba de los rangos normales mediante el método de inmunoinhibición. Al realizar electroforesis de las enzimas cardiacas, los resultados obtenidos de las mismas muestras se encontraron dentro de los rangos de normalidad.
Conclusiones: los falsos positivos en la determinación de la isoenzima CK-MB exigen al médico realizar otros estudios complementarios en el paciente con cuadro sugestivo de cardiopatía isquémica, como la medición de troponina y la aplicación de estudios de gabinete, como el estudio gammagráfico de perfusión miocárdica. El estudio enzimático de un paciente con sospecha de síndrome coronario agudo debe incluir la determinación de marcadores bioquímicos más específicos (como troponina). Siempre que la creatincinasa total esté dentro de los rangos normales, con CK-MB igual o mayor al 15% de la creatincinasa total debe pensarse en la existencia de macrocreatincinasas. En este caso debe realizarse la electroforesis de las enzimas cardiacas para determinar el valor real de las mismas.

Palabras clave: creatincinasa (CK), isoenzima CK-MB, macrocreatincinasa, inmunoinhibición, electroforesis.

ABSTRACT

Background: For a long time, the called “cardiac enzymes” CK and its fraction MB (MB-CK isoenzyme) are used in the diagnosis of myocardial infarction in the setting of an acute ischemic cardiopathy. The automatized techniques of immunoinhibition are used in the laboratories to determine MB-CK isoenzime. However, with this method, it is not rare to find in the daily practice, the presence of false positives that leads to the misdiagnosis of acute myocardial infarction in a patient with chest pain and increased plasma levels of this isoenzyme.
Objective: To determine the incidence of positive false cases of acute myocardial infarction with the determination of CK-MB isoenzymes.
Material and method: From September to December 2003, we collected in the Hospital Angeles del Pedregal the clinical data and the laboratory results from four patients that showed normal seric levels of total CK and increased levels of MB isoenzyme by immunoinhibition, processing them later by electrophoresis.
Results: We found MB-CK levels above normal range with the immunoinhibition method. The values of the same samples by electrophoresis were within normal range.
Conclusion: The existence of false positives in the determination of MB-CK demands to the clinician the use of complementary studies in a patient with clinical data suggesting ischemic cardiopathy, such as measurement of troponine and gammagraphic myocardial perfusion scan. The enzymatic study of a patient in who an acute coronary syndrome is suspected must include the determination of more specific biochemical markers (such as troponine). When a total CK within normal limits with a MB-CK equal or above 15% of the total CK is obtained, the presence of macro creatin kinase must be suspected. Asking for cardiac enzymes electrophoresis to determine the real value of them is mandatory.

Key words: creatin kinase (CK), MB-CK isoenzyme, macrocreatin kinase, immunoinhibition, electrophoresis.

* Medicina interna. Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Roberto Lanfranchi M. Medicina interna, Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa núm. 1055-S15, Col. Héroes de Padierna, CP 10700. México, DF. Tel.: 5652-2551. E-mail: robfl@hotmail.com. Dr. Fernando García Frade R. Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa núm. 890 Torre 1, depto. 304. Col. Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. Tel.: 5568-9939. E-mail: doctorfrade@starmedia.com
Recibido: junio, 2004. Aceptado: julio, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

Desde hace tiempo, las enzimas cardiacas creatincinasa (CK) y su fracción MB (isoenzima CK-MB) se utilizan para el diagnóstico de necrosis miocárdica en el seno de la cardiopatía isquémica aguda.[1] Las técnicas automatizadas de inmunoinhibición se emplean en los laboratorios para determinar la isoenzima CK-MB. Sin embargo, con ese método no es raro encontrar, en la práctica diaria, falsos positivos que pueden llevar a diagnosticar un infarto agudo del miocardio en un paciente con dolor torácico y elevación plasmática de esa isoenzima.[1]

Las dos causas principales que interfieren en la cuantificación de la isoenzima CK-MB son: la existencia de macrocreatincinasas y la elevación plasmática de la isoenzima CK-BB. En general, ambas suelen manifestarse como aumentos de los valores absolutos (en U/L) o relativos (en porcentaje de actividad de CK) de la isoenzima CK-MB, pero respetando las cifras normales de la CK total.[1]

Las macrocreatincinasas son un complejo de inmunoglobulinas con alto peso molecular y movilidad electroforética distinta a las isoenzimas de CK (MM, MB y BB). Su prevalencia se estima en alrededor del 1.6 al 3.1% de los pacientes a los que se les determinan las enzimas cardiacas.[1] Hasta el momento, se han identificado dos tipos de macrocreatincinasas (macro CK tipo 1 y 2) y su existencia genera un falso positivo en la isoenzima CK-MB, mediante la medición por inmunoinhibición. También se consideran marcadores séricos en su aparente relación con algunas afecciones, como la macrocreatincinasa tipo 1 con enfermedades autoinmunitarias, en especial con la colitis ulcerosa.[2,3]

Se sospecha que hay macrocreatincinasas cuando el paciente tiene concentraciones de CK total en rangos normales y una concentración de isoenzima CK-MB que corresponde al 15% del valor de la CK total. Su presencia se diagnostica cuando el valor de la isoenzima CK-MB corresponde al 25% o más del valor de CK total. La confirmación de su existencia y del valor real de la isoenzima CK-MB se determina mediante electroforesis de las enzimas cardiacas.[4]

MATERIAL Y MÉTODO

De septiembre a diciembre del 2003 se recolectaron, en el Hospital Ángeles del Pedregal, los datos clínicos y de laboratorio de cuatro pacientes que tuvieron concentraciones séricas de creatincinasa total en rangos no diagnósticos y elevación de la isoenzima MB, determinada por inmunoinhibición. Con una muestra sérica se realizó la electroforesis de las enzimas cardiacas, las cuales se maquilaron en un laboratorio particular fuera del hospital mencionado mediante un equipo Paragon y densitómetro Appraise de Beckman; los resultados se obtuvieron cinco días hábiles después del envío de la muestra. Se obtuvo un gráfico de electroforesis y los valores númericos de CK total en U/L, así como el porcentaje de actividad de las isoenzimas CK-BB, CK-MB y CK-MM.

Pacientes

Caso 1

Paciente femenina de 47 años de edad, no fumadora y con antecedente de síndrome de colon irritable, tratada con trimebutina, con cuadro de dos meses de evolución que se distingue por cuatro episodios de palpitaciones, mareos, sensación de desvanecimiento y disnea. Se le valoró en el servicio de urgencias donde se le realizó un trazo electrocardiográfico que permitió concluir que se encontraba hemodinámicamente estable; los resultados de laboratorio se observaron en rangos normales, con excepción de la CK total de 159 U/L (rango de normalidad de 10 a 140 U/L) y la fracción de CK-MB de 101 (rango de normalidad de 0 a 16 U/L). Estos últimos estudios se solicitaron por referir la paciente opresión torácica al interrogatorio.

Caso 2

Paciente femenina de 74 años de edad, con índice tabáquico de cuatro paquetes al año, con hepatitis B desde hacía 25 años, con tratamiento médico no especificado, hipertensión arterial sistémica de 25 años de evolución, con tratamiento de atenolol y clortalidona. Se valoró por manifestar un cuadro infeccioso de las vías respiratorias superiores, de 20 días de evolución y acompañado de dolor en la región dorsal izquierda de tipo opresivo, constante y de intensidad 9/10, así como disnea de 24 horas de evolución. En el trazo electrocardiográfico se observó bloqueo bifascicular (bloqueo de la rama derecha del haz de his y bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de his); los resul-

tados de laboratorio demostraron CK total de 125 U/L y CK-MB de 38 U/L.

Caso 3

Paciente femenina de 56 años de edad, quien desde hacía tres años padece de hipertensión arterial sistémica, la cual controla con telmisartán y furosemida. Tiene diabetes mellitus, secundaria a adenocarcinoma pancreático con invasión a grandes vasos e infiltración ganglionar. Se le valoró en el servicio de urgencias por manifestar un cuadro de 24 horas de evolución de dolor precordial de tipo opresivo, intermitente, sin irradiaciones y de pocos minutos de duración. A la exploración física se le encontró hemodinámicamente estable, con estertores subcrepitantes en ambas bases de los campos pulmonares, con abdomen globoso, a expensas del líquido ascítico, y edema +++/+++ en los miembros inferiores. En el trazo electrocardiográfico se observó inversión de las ondas T de las ramas asimétricas en todas las derivaciones; los resultados de laboratorio confirmaron CK total de 162 U/L y CK-MB de 62 U/L.

Caso 4

Paciente femenina de 62 años de edad, con antecedentes de cáncer de mama ocho años previos que le fue tratado con cirugía y quimioterapia y que en la actualidad se encuentra en remisión. Seis años antes se le diagnosticó hipertensión arterial sistémica, que controla con diltiazem, y síndrome de colon irritable, que trata con bromuro de pinaverio. Se le valoró en el servicio de urgencias por tener un cuadro de 24 horas de evolución, con tinnitus e hipoacusia bilateral de predominio derecho y acompañada de vértigo postural. A la exploración física se observó que había vértigo con los movimientos de la cabeza hacia la izquierda; en la exploración neurológica no hubo alteraciones. El trazo electrocardiográfico tuvo rangos normales y los resultados de laboratorio fueron de CK total de 122 U/L y CK-MB de 63 U/L.

RESULTADOS

Las pacientes de los cuatro casos evolucionaron de forma satisfactoria, con curso natural de su padecimiento de base, y no manifestaron, durante su estancia en el hospital, ninguna enfermedad relacionada con cardiopatía isquémica.

El promedio de edad de las cuatro pacientes fue de 59.7 años.

Los resultados que se obtuvieron de las enzimas cardiacas CK total y CK-MB, por el método de inmunoinhibición, demostraron los porcentajes de la isoenzima MB en relación con la CK total que se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Porcentajes de CK-MB en relación con CK total obtenidos mediante inmunoinhibición

Caso	*CK Total (U/L)*	*CK-MB (U/L)*	*Porcentaje*
1	159	101	63
2	125	38	30
3	162	62	38
4	122	63	51

Mediante el método de inmunoinhibición se obtuvieron concentraciones de CK-MB por arriba de los rangos de normalidad, con porcentajes del 30%, y mayores en relación con la CK total. Al realizar la electroforesis de las enzimas cardiacas, los resultados obtenidos de las mismas muestras se encontraron dentro de los rangos normales (cuadro 2).

Cuadro 2. Resultados de CK total y de CK-MB obtenidos por inmunoinhibición y su comparación con electroforesis

			Inmunoinhibición (U/L)*		*Electroforesis** (%)*		
Paciente	*Sexo*	*Edad (años)*	*CK total*	*MB*	*MM*	*MB*	*BB*
1	F	47	159	101	97.2	2.8	0
2	F	74	125	38	98	2	0
3	F	56	162	62	98.6	1.4	0
4	F	62	122	63	97.6	2.4	0

*Rangos de normalidad: inmunoinhibición: CK total: 10-140 U/L, CK-MB: 0-16 U/L.
**Rangos de normalidad: electroforesis: MM: 97-100%, MB: 0.0-3.0%, BB: 0%.

DISCUSIÓN

Las técnicas de inmunoinhibición consisten en la utilización de anticuerpos monoclonales anti-M que bloquean los monómeros M de las isoenzimas CK-MM y CK-MB, donde sólo queda libre el monómero B de la última. Este sistema considera, de manera implícita, la no existencia de fracción BB en el suero, lo que con frecuencia ocurre en los sujetos sanos. De esta forma se interpreta la actividad residual de la muestra (tratada con suero anti-M) como procedente sólo del monómero B de la isoenzima CK-MB. El valor (50% de la actividad MB) se duplica de forma automática y así se obtienen los valores totales de dicha isoenzima.[1]

La existencia de macrocreatincinasa o de isoenzima CK-BB hace que los resultados varíen, ya que el suero anti-M no inhibe sus actividades enzimáticas y de forma errónea se les considera procedentes del monómero B de la fracción MB. Además, al duplicarse dichos valores, éstos alcanzan cifras muy elevadas que, paradójicamente, llegan a superar las de la CK total.[1]

El estudio inicial del paciente con dolor torácico sugestivo de cardiopatía isquémica comprende la realización del trazo electrocardiográfico y la medición de las enzimas cardiacas CK total y CK-MB, determinadas, con frecuencia, mediante el sistema de inmunoinhibición realizado en el laboratorio clínico. Como se demuestra en este trabajo, existen falsas elevaciones de la isoenzima CK-MB con el uso de ese sistema de medición, quizá por la interferencia en la medición por las macrocreatincinasas.

Los falsos positivos en la determinación de la isoenzima CK-MB exigen al médico realizar otros estudios complementarios en el paciente con cuadro sugestivo de cardiopatía isquémica, como la medición de troponina y la aplicación de estudios de gabinete, como el estudio gammagráfico de perfusión miocárdica, para evitar así la realización de estudios invasores innecesarios; más aún, en los pacientes en los que sí tengan macrocreatincinasas y cursen con un cuadro sugestivo de cardiopatía isquémica.[5]

CONCLUSIÓN

La medición de las enzimas cardiacas CK total y de su isoenzima CK-MB, mediante la inmunoinhibición, puede resultar en falsas elevaciones de la fracción CK-MB ante la presencia de macrocreatincinasas que interfieren en dicha medición.[6] Por lo anterior, el estudio enzimático de un paciente en el que se sospeche síndrome coronario agudo debe comprender la determinación de marcadores bioquímicos más específicos (como troponina). Siempre que la CK total esté dentro de los rangos de normalidad, con CK-MB igual o mayor al 15% de la CK total, debe sospecharse la existencia de macrocreatincinasas. En este caso debe realizarse la electroforesis de las enzimas cardiacas para conocer el valor real de las mismas y evitar así procedimientos diagnósticos invasores, costosos y riesgosos para el paciente. Aún queda por conocer el origen y significado clínico que las macrocreatincinasas pueden tener con determinadas enfermedades o ¿serán tan sólo resultado de una reacción cruzada?[7-8]

REFERENCIAS

1. Rosa-Jiménez F, Gassó de Campos M, Camacho R. Macrocreatincinasa tipo 1 como causa de aumento de la isoenzima CK-MB. A propósito de 7 casos. Rev Esp Cardiol 1997;50:166-72.
2. Pérez-Calle J, Marcos IM, Carneros J. Macrocreatincinasa tipo 1 en pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa. Gastroenterol Hepatol 2001;24:16-19.
3. Laureys M, Sion JP, Slabbynck H. Macromolecular creatin kinase type 1: a serum marker associated with disease. Clin Chem 1991;37(3):430-33.
4. Rogalsky V, Koven I, Miller D. Electrophoretic characteristics of macro creatine kinase type 2 in serum. Clin Chem 1986;32(1):13-15.
5. Venta R, Geijo S, Sánchez A. IgA-CK-BB complex with CK-MB electrophoretic mobility can lead to erroneous diagnosis of acute myocardial infarction. Clin Chem 1989;35(9):2003-8.
6. Lee K, Csako G, Bernhardt P. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. Clin Chem 1994;40(7):1278-83.
7. Murthy V. Identification of false-positive CK-MB activity in an elderly patient. Clin Chem 1991;99(1):97-100.
8. Stein W, Bohner J, Renn W. Macro creatin kinase type 2: results of a prospective study in hospitalized patients. Clin Chem 1985;31(12):1959-64.

Med Int Mex 2004; 20: 337-40

Original article

Identification of CK-MB false positives

Roberto Lanfranchi M,* L Fernando García Frade R,* Argentina Sandia Z*

RESUMEN

Antecedentes: desde hace tiempo, las enzimas cardiacas creatincinasa (CK) y su fracción MB (isoenzima CK-MB) se utilizan para el diagnóstico de necrosis miocárdica en el seno de la cardiopatía isquémica aguda. Las técnicas automatizadas de inmunoinhibición se emplean en los laboratorios para determinar la isoenzima CK-MB. Sin embargo, con ese método no es raro encontrar, en la práctica diaria, falsos positivos que pueden inducir al diagnóstico de infarto agudo del miocardio en un paciente con dolor torácico y elevación plasmática de esa isoenzima.
Objetivo: determinar la incidencia de casos falsos positivos de infarto agudo del miocardio con la determinación de la isoenzima CK-MB.
Material y método: de septiembre a diciembre del 2003 se recolectaron, en el Hospital Ángeles del Pedregal, los datos clínicos y de laboratorio de cuatro pacientes que tuvieron rangos normales en las concentraciones séricas de creatincinasa total y elevación de la isoenzima MB, determinadas por inmunoinhibición. Después se realizó la electroforesis de las enzimas cardiacas.
Resultados: se obtuvieron concentraciones de CK-MB por arriba de los rangos normales mediante el método de inmunoinhibición. Al realizar electroforesis de las enzimas cardiacas, los resultados obtenidos de las mismas muestras se encontraron dentro de los rangos de normalidad.
Conclusiones: los falsos positivos en la determinación de la isoenzima CK-MB exigen al médico realizar otros estudios complementarios en el paciente con cuadro sugestivo de cardiopatía isquémica, como la medición de troponina y la aplicación de estudios de gabinete, como el estudio gammagráfico de perfusión miocárdica. El estudio enzimático de un paciente con sospecha de síndrome coronario agudo debe incluir la determinación de marcadores bioquímicos más específicos (como troponina). Siempre que la creatincinasa total esté dentro de los rangos normales, con CK-MB igual o mayor al 15% de la creatincinasa total debe pensarse en la existencia de macrocreatincinasas. En este caso debe realizarse la electroforesis de las enzimas cardiacas para determinar el valor real de las mismas.
Palabras clave: creatincinasa (CK), isoenzima CK-MB, macrocreatincinasa, inmunoinhibición, electroforesis.

ABSTRACT

Background: For a long time, the called “cardiac enzymes” CK and its fraction MB (MB-CK isoenzyme) are used in the diagnosis of myocardial infarction in the setting of an acute ischemic cardiopathy. The automatized techniques of immunoinhibition are used in the laboratories to determine MB-CK isoenzime. However, with this method, it is not rare to find in the daily practice, the presence of false positives that leads to the misdiagnosis of acute myocardial infarction in a patient with chest pain and increased plasma levels of this isoenzyme.
Objective: To determine the incidence of positive false cases of acute myocardial infarction with the determination of CK-MB isoenzymes.
Material and method: From September to December 2003, we collected in the Hospital Angeles del Pedregal the clinical data and the laboratory results from four patients that showed normal seric levels of total CK and increased levels of MB isoenzyme by immuno-inhibition, processing them later by electrophoresis.
Results: We found MB-CK levels above normal range with the immuno-inhibition method. The values of the same samples by electrophoresis were within normal range.
Conclusion: The existence of false positives in the determination of MB-CK demands to the clinician the use of complementary studies in a patient with clinical data suggesting ischemic cardiopathy, such as measurement of troponine and gammagraphic myocardial perfusion scan. The enzymatic study of a patient in who an acute coronary syndrome is suspected must include the determination of more specific biochemical markers (such as troponine). When a total CK within normal limits with a MB-CK equal or above 15% of the total CK is obtained, the presence of macro creatin kinase must be suspected. Asking for cardiac enzymes electrophoresis to determine the real value of them is mandatory.
Key words: creatin kinase (CK), MB-CK isoenzyme, macrocreatin kinase, immuno-inhibition, electrophoresis.

For a considerable amount of time, creatine kinase (CK) cardiac enzymes and their MB fraction (isoenzyme CK-MB) have been used for the diagnosis of myocardial necrosis in the presence of acute ischemic cardiac disease.[1] Automated immunoinhibition techniques are used in laboratories to determine the CK-MB isoenzyme. However, with this method it is not uncommon to find false positives that can lead to the diagnosis of severe myocardial infarction in a patient with thoracic pain and plasmatic elevation of that isoenzyme.[1]

The two principal causes of interference with the quantification of the CK-MB isoenzyme are: existence of macro creatine kinase and plasmatic elevation of the CK-BB isoenzyme. In general, both are manifested as increases in absolute values (in U/L) or relatives (in percentage of CK activity) of the CK-MB isoenzyme, but respecting the normal levels of total CK.[1]

Macro creatine kinase is a complex of immunoglobulins with high molecular weight and electrophoretic mobility distinct from the CK isoenzymes (MM, MB and BB). Their prevalence is estimated to be about 1.6% to 3.1% in patients in whom cardiac enzymes are detected.[1] Up to this time, two types of macro creatine kinase have been identified (macro CK type 1 and 2) and their existence generates a false-positive in the CK-MB isoenzyme, by measurement for immunoinhibition. Serum markers are also considered for their apparent relation with some conditions, such as macro creatine kinase type 1 with autoimmune diseases, especially in ulcerative colitis.[2,3]

Macro creatine kinase is suspected when the patient has total CK concentrations in normal ranges and a CK-MB isoenzyme concentration that is 15% of the total CK value. Its presence is diagnosed when the CK-MB isoenzyme value is to 25% or more of the total CK value. Electrophoresis of cardiac enzymes is used to confirm the existence and real value of the CK-MB isoenzyme.[4]

* Medicina interna. Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondence: Roberto Lanfranchi M. Medicina interna, Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa núm. 1055-S15, Col. Héroes de Padierna, CP 10700. México, DF. Tel.: 5652-2551. E-mail: robfl@hotmail.com. Dr. Fernando García Frade R. Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa núm. 890 Torre 1, depto. 304. Col. Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. Tel.: 5568-9939. E-mail: doctorfrade@starmedia.com
Received: June, 2004. Accepted: July, 2004.

Translation: Tim Anderson.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

MATERIALS AND METHODS

Between September 2003 and December 2003, clinical and laboratory data were collected from four patients at Hospital Angeles del Pedregal. All patients had total serum creatine kinase concentrations at nondiagnostic levels, and elevation of the MB isoenzyme, as determined by immunoinhibition. A serum sample was used for electrophoresis of the cardiac enzymes, which were processed in a private laboratory outside of the hospital, using Paragon equipment and Beckman Appraise densitometry; results were obtained five working days after the sample was sent. An electrophoresis report and numerical values of total CK in U/L were obtained, as well as the percentage of activity of the CK-BB, CK-MB and CK-MM isoenzymes.

PATIENTS

Case 1

A nonsmoking 47-year old woman with history of irritable bowel, treated with trimebutine, with symptoms of two months' evolution characterized by four episodes of palpitations, dizziness, fainting sensation and dyspnea. She was evaluated in urgent services, where an electrocardiographic evaluation was performed, which led to the conclusion of hemodynamic stability; laboratory results were within normal ranges, except for a CK total of 159 U/L (normal range: 10-140 U/L) and CK-MB fraction of 101 (normal range: 0-16 U/L). The latter studies were ordered because the patient mentioned thoracic oppression when interviewed.

Case 2

74 year-old woman, smoker (four packs a year), with hepatitis B for 25 years, who had received limited and nonspecific medical treatment, and with systemic arterial hypertension for 25 years that had been treated with atenolol and chlortalidone. She was evaluated after presenting upper respiratory tract infection, with evolution of 20 days, along with constant, oppressive

pain of 9-10 intensity in the left dorsal region, as well as dyspnea of 24 hours' evolution. During electrocardiographic monitoring, bifascicular block was observed (left bundle branch block and block of the anterior fascicle of the left bundle branch); laboratory results revealed total CK of 125 U/L and CK-MB of 38 U/L.

Case 3

56 year-old woman with systemic arterial hypertension for three years, controlled with telmisartan and furosemide; and with diabetes mellitus, secondary to pancreatic adenocarcinoma with large vessel invasion and tumor infiltration. She was evaluated in urgent care service after complaining of 24 hours of oppressive, intermittent pain without irradiation which lasted only a few minutes at a time. Upon physical examination she was determined to be hemodynamically stable, with subcrepitant rales in both pulmonary fields, and bloated abdomen, caused by ascitic liquid, and +++/+++ edema in both inferior limbs. In electrocardiographic evaluation, inversion of T waves of the asymmetric branches was observed in all derivations, laboratory results confirmed total CK of 162 U/L and CK-MB of 62 U/L.

Case 4

64-year-old woman diagnosed with breast cancer eight years previously, that had been managed with surgery and chemotherapy, and which is currently in remission. For six years she has had systemic arterial hypertension, controlled by diltiazem, and irritable bowel syndrome, treated with pinaverium bromide. She was evaluated in urgent care service after presenting with a 24-hour case of tinnitus and bilateral hypoacusis (partial deafness) predominantly on the right side, accompanied by postural vertigo. During physical examination, vertigo with leftward head movements was observed; no alterations were observed during neurological exploration. Electrocardiographic report had normal ranges and laboratory results showed total CK of 122 U/L and CK-MB of 63 U/L.

RESULTS

The four case patients evolved satisfactorily, in accordance with natural evolution of their base conditions, and none showed any illness related to ischemic heart disease while in the hospital.

Average age of the four patients was 59.7 years.

Results obtained from cardiac enzymes for total CK and CK-MB, through immunoinhibition, showed the percentages of MB isoenzyme in relation to total CK that appear in Table 1.

Table 1. CK-MB percentages in relation to total CK, obtained by immunoinhibition

Case	*Total CK (U/L)*	*CK-MB (U/L)*	*Percentage*
1	159	101	63
2	125	38	30
3	162	62	38
4	122	63	51

By immunoinhibition method levels of CK-MB were higher than normal ones, with percentages of 30% and higher in relation to total CK. After performing electrophoresis of cardiac enzymes, results obtained from these samples were found within normal ranges (table 2).

DISCUSSION

Immunoinhibition techniques entail utilization of monoclonal anti-M antibodies that block M monomers of CK-MM and CK-MB, where only the B monomer remains free from the latter. This system implicitly considers the nonexistence of BB fraction in serum, which frequently occurs in healthy subjects. In this way residual activity of the sample (treated with anti-M serum) is interpreted as stemming only from the B monomer of CK-MB isoenzyme. The value (50% of MB activity) is automatically duplicated; in this manner total values for this enzyme are obtained.[1]

The existence of macro creatine kinase or of isoenzyme CK-BB causes study results to vary, given that the anti-M serum doesn't inhibit their enzymatic activities and that these are erroneously considered to be caused by the B monomer of the MB fraction. Furthermore, when these values are duplicated, they reach highly elevated levels that, paradoxically, eventually surpass those of the total CK.[1]

The initial analysis of the patient with thoracic pain, suggestive of ischemic cardiopathy, consists of

Table 2. Results of total CK and of CK-MB obtained by immunoinhibition and their comparison with electrophoresis

			Immunoinhibition (U/L)*		*Electrophoresis** (%)*		
Patient	Sex	Age (years)	Total CK	MB	MM	MB	BB
1	F	47	159	101	97.2	2.8	0
2	F	74	125	38	98	2	0
3	F	56	162	62	98.6	1.4	0
4	F	62	122	63	97.6	2.4	0

*Normal ranges: immunoinhibition: total CK: 10-140 U/L, CK-MB: 0-16 U/L.
** Normal ranges: electrophoresis: MM: 97-100%, MB: 0.0-3.0%, BB: 0%.

electrocardiographic monitoring and measurement of total CK and CK-MB cardiac enzymes, frequently determined via the immunoinhibition technique performed in the clinical laboratory setting. As has been demonstrated in this study, there are false elevations in CK-MB isoenzyme when this measuring system is used, perhaps because of interference by macro creatine kinase.

False positives in the determination of the CK-MB isoenzyme are cause for performance of other complementary studies in the patient with symptoms suggestive of ischemic disease, such as measurement of troponin and application of laboratory studies, such as the gamma camera myocardial perfusion study, in order to avoid unnecessary invasive studies; and even more so in patients who have macro creatine kinase and also have symptoms suggestive of cardiopathic ischemia.[5]

CONCLUSION

The measurement of total CK cardiac enzymes and CK-MB isoenzyme by immunoinhibition can result in false elevations of CK-MB fraction if there is interference by macro creatine kinase.[6] For this reason, the enzymatic examination of a patient in whom acute coronary syndrome is suspected, should include the determination of more specific biochemical markers (such as troponin). As long as total CK is within normal ranges, with CK-MB equal to or greater than 15% of total CK, the existence of macro creatine kinase should be suspected. In this case cardiac enzymes should be subjected to electrophoresis in order to ascertain their real value and also to avoid invasive diagnostic procedures that are dangerous and costly for the patient. There is still uncertainty as to whether macro creatine kinase has significant impact and clinical significance in certain diseases, or whether its presence is simply the result of a crossed reaction.[7-8]

REFERENCES

1. Rosa-Jiménez F, Gassó de Campos M, Camacho R. Macrocreatincinasa tipo 1 como causa de aumento de la isoenzima CK-MB. A propósito de 7 casos. Rev Esp Cardiol 1997;50:166-72.
2. Pérez-Calle J, Marcos IM, Carneros J. Macrocreatincinasa tipo 1 en pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa. Gastroenterol Hepatol 2001;24:16-19.
3. Laureys M, Sion JP, Slabbynck H. Macromolecular creatin kinase type 1: a serum marker associated with disease. Clin Chem 1991;37(3):430-33.
4. Rogalsky V, Koven I, Miller D. Electrophoretic characteristics of macro creatine kinase type 2 in serum. Clin Chem 1986;32(1):13-15.
5. Venta R, Geijo S, Sánchez A. IgA-CK-BB complex with CK-MB electrophoretic mobility can lead to erroneous diagnosis of acute myocardial infarction. Clin Chem 1989;35(9):2003-8.
6. Lee K, Csako G, Bernhardt P. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. Clin Chem 1994;40(7):1278-83.
7. Murthy V. Identification of false-positive CK-MB activity in an elderly patient. Clin Chem 1991;99(1):97-100.
8. Stein W, Bohner J, Renn W. Macro creatin kinase type 2: results of a prospective study in hospitalized patients. Clin Chem 1985;31(12):1959-64.

Med Int Mex 2004; 20: 341-3

Artículo original

Lipotoxicidad en la diabetes mellitus tipo 2

Héctor Eloy Tamez Pérez,*,** María Dolores Gómez de Ossio,* Alejandra Lorena Tamez Peña,** Mayra Ivonne Hernández Coria***

RESUMEN

Antecedentes: la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad heterogénea en cuyo origen intervienen factores genéticos y ambientales. La resistencia a la insulina, como defecto primario, se manifiesta de forma temprana en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, mientras exista hiperinsulinemia compensatoria no habrá hiperglucemia. En la historia natural de la enfermedad la secreción de insulina disminuye y se consideran como determinantes de ésta la glucotoxicidad y la lipotoxicidad.
Objetivo: correlacionar la concentración de ácidos grasos libres con el grado de control metabólico, mediante glucosa plasmática en ayunas, hemoglobina glucosilada (A_{1c}), insulina y triglicéridos, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
Material y métodos: se estudiaron 80 pacientes de uno y otro sexo, con promedio de edad de 45 ± 7 años, con evolución de la enfermedad de 7 ± 2 años, A_{1c} de 8.9 ± 1.09% y sin datos de complicaciones crónicas propias de la enfermedad. Al momento de iniciar el estudio ninguno tenía tratamiento farmacológico.
Resultados: la glucosa en ayunas fue de 207 ± 61 mg/dL, A_{1c} 8.9 ± 1.09%, insulina 12 ± 5.8 mU/L, triglicéridos 201 ± 149 mg/dL, péptido C 3.46 ± 1.46 mg/dL, ácidos grasos libres 0.53 ± 0.21 mEq/L. Sólo fue significativa la relación entre ácidos grasos libres, péptido C y triglicéridos, con *r* de 0.37 y 0.43 y *p* de 0.04 y 0.01, respectivamente.
Conclusiones: se demostró el efecto de la hiperglucemia en la función de la célula β. Sin embargo, existe una clara correlación entre las concentraciones de ácidos grasos libres, la secreción de insulina y los triglicéridos, con lo cual se corroboró el fenómeno de lipotoxicidad en la secreción de insulina.
Palabras clave: lipotoxicidad, glucotoxicidad, secreción de insulina, diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Background: The type 2 diabetes mellitus is a chronic and heterogeneous disease. When increased insulin requirements are not matched by increased insulin levels, hyperglycemia takes place. There have been reported insulin secretion disorders due to glucotoxicity; nevertheless it has been clear the free fatty acids contribution in the glucose homeostasis.
Objective: To find the relationship between free fatty acids, glucose metabolic control, triglycerides, and insulin secretion.
Material and methods: 80 patients with type 2 diabetes mellitus, and without pharmacological treatment were studied. The mean age was of 45 ± 7years old; the duration of the disease was 7 ± 2 years, and A_{1c} was of 8.9 ± 1.09%.
Results: The fasting glucose was of 207 ± 61 mg/dL, and A_{1c} of 8.9 ± 1.09%. The relationship was only significant between free fatty acids, C peptide, and triglycerides, with an *r* value of 0.37, 0.43, and a *p* value of 0.04 and 0.01.
Conclusions: We demonstrated the toxic effects of glucose and free fatty acids over the insulin secretion.
Key words: lipotoxicity, glucotoxicity, insulin secretion, type 2 diabetes mellitus.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva que se relaciona con morbilidad y mortalidad elevadas. Su fisiopatología es compleja e incluye factores genéticos y adquiridos. La secreción de insulina es deficiente, con resistencia a su acción en el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético que, aunadas a la ganancia de peso y vida sedentaria, desempeñan un papel importante en la evolución y progresión de la hiperglucemia.[1]

En estudios previos se han reportado alteraciones en la secreción de insulina, secundarias al fenómeno

* División de medicina interna, Hospital de Especialidades Núm. 25, IMSS, Monterrey, NL.
** Departamento de fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.
*** División de ciencias clínicas, Universidad de Monterrey.

Correspondencia: Dr. Héctor Eloy Tamez Pérez. Jefatura de endocrinología, Hospital de Especialidades Núm. 25. Lincoln y Gonzalitos S/N, Col. Nueva Morelos, Monterrey, NL, CP 64180, México. E-mail: hectoreloytamez@aol.com
Recibido: julio, 2004. Aceptado: agosto, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

de glucotoxicidad;[2-4] sin embargo, en los últimos años ha sido evidente la contribución de los ácidos grasos libres en la pérdida de la homeostasia de la glucosa (lipotoxicidad), que estimula la gluconeogénesis e induce la resistencia a su acción en el hígado y en los músculos, con disminución de la secreción en individuos con predisposición genética.[5]

En este reporte se da a conocer la correlación entre la secreción de insulina, el control de la glucemia y la cuantificación de ácidos grasos libres en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el transcurso del 2003 se evaluó, en el servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades Núm. 25, del Instituto Mexicano del Seguro Social, de Monterrey, NL, a un grupo de pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

De inclusión:

- Pacientes de sexo indistinto con diabetes mellitus tipo 2 según los criterios vigentes[6]
- Edad de 30 a 65 años
- Sin tratamiento farmacológico

De no inclusión y exclusión:

- Insuficiencia renal o hepática detectada por los métodos habituales de laboratorio
- Embarazo
- Enfermedades agudas intercurrentes

A todos los pacientes se les realizó un examen clínico general, se les determinó su control metabólico, mediante glucemia en ayunas, hemoglobina glucosilada (A_{1c}) y perfil de lípidos, además de hacerles cuantificación de insulina, péptido C y ácidos grasos libres por quimioluminiscencia o radioinmunoensayo.

Los datos se tabularon con el programa estadístico Epi Info 2000. Los datos descriptivos se presentan, en promedio, con una desviación estándar; además, se realizó una prueba de regresión múltiple y análisis multivariado. El valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 80 pacientes, de los cuales 57 fueron del sexo femenino (71.25%), con edad promedio de 45 ± 7 años.

La glucosa en ayunas fue de 207 ± 61 mg/dL, A_{1c} de 8.9 ± 1.09%, insulina 12 ± 5.8 mU/L, triglicéridos 201 ± 149 mg/dL, péptido C 3.46 ± 1.46 mg/dL, ácidos grasos libres 0.53 ± 0.21 mEq/L. Sólo fue significativa la relación entre ácidos grasos libres, péptido C y triglicéridos, con *r* de 0.37 y 0.43 y *p* de 0.04 y 0.01, respectivamente (cuadro 1). No se observó ninguna correlación entre colesterol HDL (32 ± 8 mg/dL) y LDL (176 ± 20 mg/dL).

Cuadro 1. Correlación entre ácidos grasos libres y variables metabólicas

Variable	*r*	*p*
GPA (mg/dL)	0.26	NS
A_{1c} (%)	0.36	0.04
Insulina (mU/L)	0.02	NS
Péptido C (mg/dL)	0.37	0.04
Triglicéridos (mg/dL)	0.43	0.01

DISCUSIÓN

En la actualidad, la célula grasa se ve como un órgano endocrino de creciente interés en la fisiopatología de la diabetes mellitus. Las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres se relacionan con incremento en la resistencia a la insulina, mediante adipocitocinas y otros mediadores inflamatorios.[7]

Cuando la capacidad de la célula grasa disminuye se inicia la acumulación de adipocitos en forma ectópica y aumenta, de manera importante, la cuantificación de ácidos grasos libres. Los depósitos se encuentran sobre todo en el músculo esquelético, el hígado y las células β, con lo cual aumenta la resistencia a la insulina y disminuye su secreción.[8]

Después de ingerir alimentos o luego de una infusión lipídica, una proteína transportadora específica lleva los ácidos grasos libres a la célula β; en el citosol se convierten en derivados de acetil CoA, que modifican la secreción de insulina mediante varios mecanismos:

a) Aumentan la formación de ácido fosfatídico que, por una proteincinasa, estimula la exocitosis de los gránulos de insulina almacenados.

b) Alteran las propiedades eléctricas de la membrana celular, mediante modificaciones del calcio del retículo endoplásmico.

c) Cierran los canales dependientes de potasio, con lo que se propicia la despolarización de la membrana de la célula β y, en consecuencia, se obtiene mayor secreción de insulina.[5,7-9]

A diferencia del efecto agudo, se ha demostrado que si las concentraciones de ácidos grasos libres se mantienen elevadas por más de 48 horas, la respuesta de insulina a una carga de glucosa tanto *in vitro* como *in vivo* disminuye. Lo anterior es más notorio en pacientes con predisposición genética a manifestar diabetes mellitus, incluso se ha dicho que los ácidos grasos libres son un marcador para la aparición de la enfermedad y no un factor tradicional de riesgo cardiovascular.[8]

En estudios realizados en animales se ha demostrado que la incubación de células β muestra apoptosis cuando existe un ambiente elevado de ácidos grasos libres. Además, se ha visto que con la reducción de estos últimos hay mejoría o restauración de la secreción pancreática.[9,10]

En la hiperglucemia de la diabetes mellitus tipo 2 existe un suceso no equilibrado: incremento en la lipólisis con aumento de ácidos grasos libres, trastorno secretor de la célula β, incremento en la producción de glucosa por el hígado y disminución en su captura periférica.[7]

Estudios clínicos observacionales y prospectivos han demostrado la estrecha relación entre la diabetes mellitus y la obesidad. El efecto diabetogénico de ésta se atribuye al incremento de la masa corporal, a su duración y al aumento de la resistencia a la insulina que involucra al músculo, al hígado y al adipocito, con acumulación importante de grasa ectópica en estas áreas. La resistencia a la insulina se correlaciona de manera directa con el crecimiento de la célula grasa (en especial triglicéridos) y con otros marcadores de adiposidad.[11]

Desde hace muchos años se conocen los efectos tóxicos de la glucosa; sin embargo, no fue sino hasta hace poco que se prestó importancia al fenómeno de lipotoxicidad mediado por ácidos grasos libres, el cual se demuestra en el hallazgo de correlación entre ácidos grasos libres, triglicéridos y secreción de insulina.

Es importante recalcar que la cuantificación de ácidos grasos libres no es un examen ordinario en la evaluación del paciente con diabetes mellitus; sin embargo, las concentraciones de triglicéridos son un dato accesible para el médico y un buen marcador para conocer las de los ácidos grasos libres. Esto obligaría a comenzar un tratamiento intensivo, ya que de no realizarse perpetuaría el círculo vicioso de resistencia a la insulina y secreción de la misma.

Por lo tanto, el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 no sólo debe incluir el manejo de la glucemia, sino que debe ser multifactorial.[12]

Las concentraciones de hemoglobina glucosilada demuestran que el control de los enfermos es deficiente con un retardo en el tratamiento farmacológico, paso decisivo para disminuir la progresión de la enfermedad. Hay reportes interesantes de medicamentos sensibilizadores a la insulina que inhiben el efecto de apoptosis mediado por ácidos grasos libres.[10]

En conclusión:

- El incremento de ácidos grasos libres inhibe la secreción de insulina.
- Hay una buena correlación entre los ácidos grasos libres y los triglicéridos.
- Existe una indicación tardía para el tratamiento con fármacos en la diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS

1. DeFronzo RA. The triumvirate: β cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988;37:667-87.
2. Tamez Pérez HE, Illan Torres J, Oliveros Rodríguez A. Glucotoxicidad en DMNID. Rev Med IMSS 1994;32:503-6.
3. Tamez Pérez HE, Illan Torres J, Santos R. β cell toxicity in NIDDM. Diabetes 1990;39(Suppl 1):238.
4. Tamez Pérez HE. Hipoglucemiantes orales, la utilidad de los nuevos fármacos. En: Islas S, Lifshitz A, editores. Diabetes mellitus. México: McGraw Hill Interamericana, 1999;pp:329-37.
5. Pittas GA, Joseph NA, Greenberg SA. Hot topic: adipocytokines and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(2):447-52.
6. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
7. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(2):463-78.
8. McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2002;51:7-18.
9. McGarry JD, Dobbins RI. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. Diabetologia 1999;42:128-38.
10. Khan CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanisms of action of thiazolidinediones. J Clin Invest 2000;106:1305-7.
11. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet 2002;360:57-68.
12. Garber AJ, Seidel J, Armbruster M. Current standards of care for inpatient glycemic management and metabolic control. Endocr Pract 2004;10(Suppl 2):11-13.

Med Int Mex 2004; 20: 344-6

Original article

Lipotoxicity in type 2 diabetes mellitus

Héctor Eloy Tamez Pérez,*,** María Dolores Gómez de Ossio,* Alejandra Lorena Tamez Peña,** Mayra Ivonne Hernández Coria***

RESUMEN

Antecedentes: la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad heterogénea en cuyo origen intervienen factores genéticos y ambientales. La resistencia a la insulina, como defecto primario, se manifiesta de forma temprana en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, mientras exista hiperinsulinemia compensatoria no habrá hiperglucemia. En la historia natural de la enfermedad la secreción de insulina disminuye y se consideran como determinantes de ésta la glucotoxicidad y la lipotoxicidad.
Objetivo: correlacionar la concentración de ácidos grasos libres con el grado de control metabólico, mediante glucosa plasmática en ayunas, hemoglobina glucosilada (A_{1c}), insulina y triglicéridos, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
Material y métodos: se estudiaron 80 pacientes de uno y otro sexo, con promedio de edad de 45 ± 7 años, con evolución de la enfermedad de 7 ± 2 años, A_{1c} de 8.9 ± 1.09% y sin datos de complicaciones crónicas propias de la enfermedad. Al momento de iniciar el estudio ninguno tenía tratamiento farmacológico.
Resultados: la glucosa en ayunas fue de 207 ± 61 mg/dL, A_{1c} 8.9 ± 1.09%, insulina 12 ± 5.8 mU/L, triglicéridos 201 ± 149 mg/dL, péptido C 3.46 ± 1.46 mg/dL, ácidos grasos libres 0.53 ± 0.21 mEq/L. Sólo fue significativa la relación entre ácidos grasos libres, péptido C y triglicéridos, con *r* de 0.37 y 0.43 y *p* de 0.04 y 0.01, respectivamente.
Conclusiones: se demostró el efecto de la hiperglucemia en la función de la célula β. Sin embargo, existe una clara correlación entre las concentraciones de ácidos grasos libres, la secreción de insulina y los triglicéridos, con lo cual se corroboró el fenómeno de lipotoxicidad en la secreción de insulina.
Palabras clave: lipotoxicidad, glucotoxicidad, secreción de insulina, diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Background: The type 2 diabetes mellitus is a chronic and heterogeneous disease. When increased insulin requirements are not matched by increased insulin levels, hyperglycemia takes place. There have been reported insulin secretion disorders due to glucotoxicity; nevertheless it has been clear the free fatty acids contribution in the glucose homeostasis.
Objective: To find the relationship between free fatty acids, glucose metabolic control, triglycerides, and insulin secretion.
Material and methods: 80 patients with type 2 diabetes mellitus, and without pharmacological treatment were studied. The mean age was of 45 ± 7years old; the duration of the disease was 7 ± 2 years, and A_{1c} was of 8.9 ± 1.09%.
Results: The fasting glucose was of 207 ± 61 mg/dL, and A_{1c} of 8.9 ± 1.09%. The relationship was only significant between free fatty acids, C peptide, and triglycerides, with an *r* value of 0.37, 0.43, and a *p* value of 0.04 and 0.01.
Conclusions: We demonstrated the toxic effects of glucose and free fatty acids over the insulin secretion.
Key words: lipotoxicity, glucotoxicity, insulin secretion, type 2 diabetes mellitus.

Type 2 diabetes mellitus is a chronic, progressive disease associated with elevated morbidity and mortality. It has a complex physiopathology, involving both genetic and acquired factors. It is characterized by deficient insulin secretion, and resistance to its action in the liver, fatty tissue and skeletal muscle; all of these factors, added to weight gain and a sedentary lifestyle, play an important role in the evolution and progression of hyperglycemia.[1]

Previous studies have reported alterations in insulin secretion secondary to the phenomenon of glucose

* División de medicina interna, Hospital de Especialidades Núm. 25, IMSS, Monterrey, NL.
** Departamento de fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.
*** División de ciencias clínicas, Universidad de Monterrey.

Correspondence: Dr. Héctor Eloy Tamez Pérez. Jefatura de endocrinología, Hospital de Especialidades Núm. 25. Lincoln y Gonzalitos S/N, Col. Nueva Morelos, Monterrey, NL, CP 64180, México. E-mail: hectoreloytamez@aol.com
Received: July, 2004. Accepted: August, 2004.

Translation: Tim Anderson.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

toxicity;[2-4] nevertheless, also observed in recent years is the role of free fatty acids in the loss of glucose homeostasis (lipotoxicity), which stimulates gluconeogenesis and induces resistance to its action in the liver and muscles, with reduced secretion in genetically predisposed individuals.[5]

This report shows a correlation between insulin secretion, control of glycemia and the quantification of free fatty acids in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus.

MATERIAL AND METHODS

During 2003, a group of patients was evaluated at the endocrinology service of the Hospital de Especialidades Núm. 25, of the Instituto Mexicano de Seguridad Social, in Monterrey, N.L., Mexico. The following criteria were applied:

Inclusion criteria:

- Male or female, with type 2 diabetes mellitus, according to current criteria[6]
- Age >30 years and <65 years
- Not receiving pharmacological treatment

Exclusion criteria:

- Renal or hepatic insufficiency as detected by standard laboratory methods
- Pregnancy
- Severe intercurrent illness

A general clinical examination was performed in all patients, during which metabolic control was determined, based on fasting glycemia, glycosylated hemoglobin (A_{1c}) and lipid profile, as well as quantification of insulin, C peptide and free fatty acids by chemiluminescence and radioimmunoassay.

The data were tabulated with the Epi Info 2000 statistical program. Descriptive data were presented as averages with standard deviation. Multiple regression and multivariate analysis were performed. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

80 patients were studied: 57 were women (71.25%), with average age of 45 ± 7 years.

Fasting glucose was 207 ± 61 mg/dL, A_{1c} of 8.9 ± 1.09%, insulin 12 ± 5.8 mU/L, triglycerides 201 ± 149 mg/dL, C peptide 3.46 ± 1.46 mg/dL, free fatty acids 0.53 ± 0.21 mEq/L. The only statistically significant relationship was between free fatty acids, C peptide and triglycerides, with *r* of 0.37 and 0.43 and *p* of 0.04 and 0.01, respectively (Table 1). No correlation was observed between HDL cholesterol (32 ± 8 mg/dL) and LDL (176 ± 20 mg/dL).

Table 1. Correlation between free fatty acids and metabolic variables

Variable	*r*	*p*
GPA (mg/dL)	0.26	.NS
A_{1c} (%)	0.36	0.04
Insulin (mU/L)	0.02	.NS
Peptide C (mg/dL)	0.37	0.04
Triglycerides (mg/dL)	0.43	0.01

DISCUSSION

Presently, the fat cell is viewed as an endocrine organ of increasing interest in the physiopathology of diabetes mellitus. Elevated concentrations of free fatty acids are linked to increased insulin resistance, through adipose tissue and other inflammatory mediators.[7]

When the capacity of the fat cell is diminished, adipocyte accumulation begins in ectopic form and significantly increases quantification of free fatty acids. Deposits form, above all in the skeletal muscle, the liver and β cells — a process which increases insulin resistance and decreases insulin secretion.[8]

After food intake, or following lipid infusion, a specific protein transporter carries free fatty acids to the β cell; in cytosol they convert to derivatives of acetyl CoA, which modify insulin secretion through various mechanisms:

A) Increased formation of phosphatidic acid, which, through a protein kinase, stimulates exocytosis of stored insulin granules.

B) Altered electrical properties of the cellular membrane, because of calcium modifications in the endoplasmic reticulum.

C) Closed potassium-dependent channels, which allow depolarization of the β cell membrane, and lead to greater insulin secretion.[5, 7-9]

In contrast to an acute effect, it has been demonstrated that if free fatty acid concentrations are maintained at elevated levels for more than 48 hours, the insulin response to a glucose charge, whether *in vitro* or *in vivo,* lessens. Acute effect is more notorious in patients genetically predisposed to diabetes mellitus; it has even been stated that free fatty acids are a marker for the appearance of the illness, not a traditional factor of cardiovascular risk.[8]

Animal studies have demonstrated that incubation of β cells reveals apoptosis when an elevated environment of free fatty acids exists.

On the other hand, some studies suggest that if there is a reduction in free fatty acids, there is improvement or restoration of pancreatic secretion.[9,10]

In hyperglycemia of type 2 diabetes mellitus there is an unbalanced event: incremented lipolysis with increased free fatty acids, secretion impairment of the β cell, increased liver production of glucose, and reduction in its peripheral uptake.[7]

Observational and prospective studies have demonstrated the close relationship between diabetes mellitus and obesity. The diabetogenic effect of this is attributed to increased body mass, to its duration and to the increase in insulin resistance involving muscle, the liver, and adipocyte, with significant accumulation of ectopic fat in these areas. Insulin resistance is directly correlated with growth of fat cells (especially triglycerides) and other markers of adiposity.[11]

The toxic effects of glucose have been understood for many years; nevertheless, only recently has emphasis been placed on the phenomenon of lipotoxicity mediated by free fatty acids, which is demonstrated in the finding of a correlation between free fatty acids, triglycerides and insulin secretion.

It is important to emphasize that quantification of free fatty acids is not an ordinary examination in the evaluation of patients with diabetes mellitus; however, triglyceride concentrations are an accessible datum for the clinician and a good marker for determining free fatty acid concentrations. This would necessitate the initiation of intensive treatment, since by not performing it, the vicious cycle of insulin resistance and secretion would be perpetuated.

Therefore, treatment of the patient with type 2 diabetes mellitus should not only be included in the management of glycemia, but should also be multifactorial.[12]

Concentrations of glycosylated hemoglobin show that control of illnesses is deficient if there is a delay in pharmacological treatment, a decisive step in reducing illness progression. There are interesting reports of insulin-sensitized medications that inhibit the effect of apoptosis mediated by free fatty acids.[10]

In conclusion:

- The increase in free fatty acids inhibits insulin secretion.
- There is a solid correlation between free fatty acids and triglycerides.
- There is a delay in the indication of pharmacological treatment for type 2 diabetes mellitus.

REFERENCES

1. DeFronzo RA. The triumvirate: β cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988;37:667-87.
2. Tamez Pérez HE, Illan Torres J, Oliveros Rodríguez A. Glucotoxicidad en DMNID. Rev Med IMSS 1994;32:503-6.
3. Tamez Pérez HE, Illan Torres J, Santos R. β cell toxicity in NIDDM. Diabetes 1990;39(Suppl 1):238.
4. Tamez Pérez HE. Hipoglucemiantes orales, la utilidad de los nuevos fármacos. En: Islas S, Lifshitz A, editores. Diabetes mellitus. México: McGraw Hill Interamericana, 1999;pp:329-37.
5. Pittas GA, Joseph NA, Greenberg SA. Hot topic: adipocytokines and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(2):447-52.
6. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
7. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(2):463-78.
8. McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2002;51:7-18.
9. McGarry JD, Dobbins RI. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. Diabetologia 1999;42:128-38.
10. Khan CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanisms of action of thiazolidinediones. J Clin Invest 2000;106:1305-7.
11. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet 2002;360:57-68.
12. Garber AJ, Seidel J, Armbruster M. Current standards of care for inpatient glycemic management and metabolic control. Endocr Pract 2004;10(Suppl 2):11-13.

Med Int Mex 2004; 20: 347-55

Artículo original

Sensibilidad y resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en el Hospital General de México

Sandra Elizondo Argueta,* César Rivera Benítez,** Hilda Hidalgo Loperena**

RESUMEN

Antecedentes: las cefalosporinas son una gran familia de antibióticos betalactámicos de amplio espectro. Existen varios mecanismos de resistencia a éstos, entre los más importantes se encuentra la producción de betalactamasas. La resistencia bacteriana es un reconocido problema clínico y de salud pública que debe tratarse. Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación son antibióticos betalactámicos con amplio espectro que se utilizan en forma empírica y frecuente en hospitales de tercer nivel.
Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de los cultivos de diferentes sitios sospechosos de infección en diferentes servicios del Hospital General de México, durante los meses de enero a julio de 1998, y se revisó la sensibilidad y resistencia de los gérmenes grampositivos y gramnegativos a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.
Resultados: se aislaron 1,431 microorganismos, de los cuales 85% fueron gramnegativos y 15% grampositivos. Entre los microorganismos gramnegativos se identificó como principal agente a *Escherichia coli* y de los grampositivos a *Staphylococcus aureus*. Los antibiogramas se realizaron con cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima y cefepima; la mayor sensibilidad, en ambos gérmenes, fue ante cefepima y cefotaxima. La resistencia se observó sobre todo frente a cefuroxima y ceftazidima en gramnegativos.
Conclusiones: debido a que los microorganismos multirresistentes generan alto porcentaje de infecciones nosocomiales, los fármacos utilizados en el tratamiento deberían equilibrarse y utilizarse según el espectro de actividad contra dicho patógeno. Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, como tratamiento empírico en diversas infecciones, deberían limitarse sólo a la presencia del agente en los cultivos sensibles.
Palabras clave: cefalosporinas, sensibilidad, resistencia.

ABSTRACT

Background: Cephalosporins are a great family of beta-lactam antimicrobial agents. There are different ways of antimicrobial resistance against these antibiotics, such as the production of beta-lactamases. In recent years, antimicrobial resistance has emerged as a major public health issue to resolve. The third and fourth generation of cephalosporins represents a broad-spectrum betalactamic antibiotic group that is used in an empiric and frequent way in third level hospitals.
Objective: To identify the sensitivity and resistance of third and fourth generation cephalosporins in a third level hospital.
Material and methods: A retrospective, transversal, and descriptive trial was made with cultures from different suspicious infection sites at different departments in the hospital. From January to July 1998 sensitivity and resistance of gram-positive and gram-negative bacterial to third and fourth generation cephalosporins were evaluated.
Results: A total of 1,431 microorganisms were isolated, 85% were gram-negative, and 15% were gram-positive. In the gram-negative group the most important agent detected was *E. coli*, and in the gram-positive group, *S. aureus*. Antibiograms were done with cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime and cefepime, finding that cefepime and cefotaxime had the most important sensitivity in gram-positive and gram-negative bacteria. The resistance was observed principally to cefuroxime and ceftazidime in gram-negatives.
Conclusions: Since a high average of nosocomial infections are caused by resistant microorganisms, antimicrobial used in the treatments must be balanced and chosen depending on spectrum and activity against these microorganisms. The third and fourth generation cephalosporin's use must be limited until have cultures and sensitivity of the agent.
Key words: cephalosporin, sensitivity, resistance.

* Residente de medicina interna.
** Servicio de infectología.
Hospital General de México, OD.

Correspondencia: Dra. Sandra Elizondo. Hospital General de México pabellón 405. Dr. Balmis 148, Col. Doctores, CP 06726, México, DF.
Recibido: diciembre, 2003. Aceptado: enero, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

Las cefalosporinas son una gran familia de antibióticos betalactámicos de amplio espectro. En la actualidad son la primera elección en el tratamiento de diversas infecciones.

Por lo general, las cefalosporinas se clasifican en "generaciones", que se basan en su espectro de actividad. Las de primera generación son más activas contra cocos grampositivos aeróbicos. Las de segunda generación tienen actividad contra el estafilococo, pero son más activas contra organismos gramnegativos y contra bacterias anaeróbicas. Las de tercera generación son más activas contra organismos gramnegativos e incluyen algunas que son activas contra *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidima y, menos activa, cefoperazona). Cefepima y cefpiroma son cefalosporinas de cuarta generación por su amplio espectro de actividad contra organismos grampositivos y gramnegativos (incluyendo *Pseudomonas*).[1,2,3]

Las cefalosporinas son bactericidas contra organismos que producen enzimas autolíticas, por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae* y, por lo regular, bacteriostáticas contra otras, como *Pseudomonas aeruginosa*.[4]

Los tres mecanismos en que la bacteria puede resistir el efecto de las cefalosporinas son: *1)* producción de enzimas (β-lactamasas) para inactivar el fármaco, *2)* alteración del medicamento a las proteínas unidoras de penicilina esencial y *3)* cambios en la membrana celular externa que limita la capacidad del antibiótico para llegar al sitio esperado.[1,4]

Existen varios mecanismos de resistencia a los antibióticos betalactámicos. Uno de los más importantes es la producción de betalactamasas, las cuales son enzimas que se unen al anillo betalactámico.[1,4]

La resistencia bacteriana es un reconocido problema clínico y de salud pública que debe tratarse. Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes son causa de alta mortalidad y hospitalización prolongada, así como de elevados costos en cuidados y medicamentos.[2,3,5]

Los factores responsables del incremento en la resistencia de los microorganismos son el aumento en la gravedad de las enfermedades, más pacientes con mayor inmunocompromiso, nuevos procedimientos invasores, resistencia de bacterias en la comunidad e incremento en el uso de antibióticos en forma empírica y profiláctica, entre otros.[2,3,5]

En algunos paneles de expertos se ha concluido que para poder frenar el problema de la resistencia bacteriana se requiere educación y programas adecuados para la salud, selección apropiada del antibiótico, nuevos programas de tratamiento para las infecciones y prevención de las mismas.[4,6,7]

Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación son antibióticos betalactámicos con amplio espectro de acción, que se utilizan en forma empírica y frecuente en hospitales de tercer nivel. Esto puede ser por la urgencia de iniciar un tratamiento antibacteriano o por la ausencia de resultados en los cultivos. Durante 1998, en el Hospital General de México, se utilizaron 20,184 dosis de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, la mayoría de las veces en forma empírica. Las que más se administraron fueron: ceftazidima con 9,347 dosis, ceftriaxona con 5,550, cefotaxima con 1,002 y cefepima con 1,127. Por lo anterior se decidió estudiar la sensibilidad y resistencia de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación en los gérmenes aislados de diferentes cultivos de enfermedades donde se prescriben las mismas.

OBJETIVO

Identificar la sensibilidad y resistencia de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación en un hospital de tercer nivel.

MÉTODOS

Debido a la gran demanda en el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación en el Hospital General de México se decidió realizar un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de los cultivos de diferentes sitios sospechosos de infección en diferentes servicios del mismo hospital, durante los meses de enero a julio de 1998. Asimismo se revisó la sensibilidad y resistencia de los gérmenes grampositivos y gramnegativos a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. La determinación de la sensibilidad se realizó con los métodos Microscan y Kirby-Bauer. Los puntos de corte fueron: ≤ 8 sensible, 16 a 32 intermedio y ≥ 64 resistente.

RESULTADOS

Se aislaron 1,431 microorganismos, de los cuales 1,216 (85%) fueron gramnegativos y 215 (15%) grampositivos (cuadro 1 y figura 1).

Entre los microorganismos gramnegativos aislados el principal fue *Escherichia coli* (24%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (14%) y *Pseudomonas aeruginosa* (13%) y, entre los grampositivos, *Staphylococcus aureus* (42%) y *Staphylococcus epidermidis* (23%) fueron los más frecuentes (cuadro 2 y figuras 2 y 3).

Los antibiogramas se realizaron con cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima y cefepima y la concentración mínima inhibitoria se tomó en cuenta con el siguiente rango: sensible (S) ≤ 8, intermedio (I) 16 a 32, resistente (R) ≥ 64. Se encontró que la mayor sensibilidad de los gramnegativos fue para cefepima (S = 76%, I = 9%, R = 15%), ceftazidima (S = 51%, I = 5%, R = 44%) y ceftriaxona (S = 41%, I = 15%, R = 44%) (cuadro 3 y figura 4); en tanto que en los grampositivos fue para: cefepima (S = 68%, I = 14%, R = 18%) y cefotaxima (S = 47%, I = 18%, R = 35%) (cuadro 4 y figura 5). La resistencia se observó sobre todo para cefuroxima en gramnegativos (S = 36%, I = 10%, R = 54%).

Los principales sitios de donde se aislaron dichos agentes fueron, para *Escherichia coli,* en urocultivo (38.6%), *Klebsiella pneumoniae* en esputo, lavado bronquial y exudado faríngeo (17.9%) y *Pseudomonas aeruginosa* en heridas (30.2%) (figura 6). A *Staphylococcus aureus* se le aisló principalmente de úlceras en la piel (100%), secreción bronquial (100%) y heridas quirúrgicas (75%), mientras que a *Staphylococcus epidermidis* de secreciones en la piel y de los tejidos blandos (30.4%) (figura 7).

Cuadro 1. Porcentaje de microorganismos aislados

Mes	*Gramnegativos*		*Grampositivos*	
Enero	179	85.60%	30	14.40%
Febrero	146	83.40%	29	16.60%
Abril	108	85.70%	18	14.30%
Mayo	234	86.70%	36	13.30%
Junio	249	80%	62	20%
Julio	300	88.20%	40	11.80%
Total	1,286	85%	215	15%

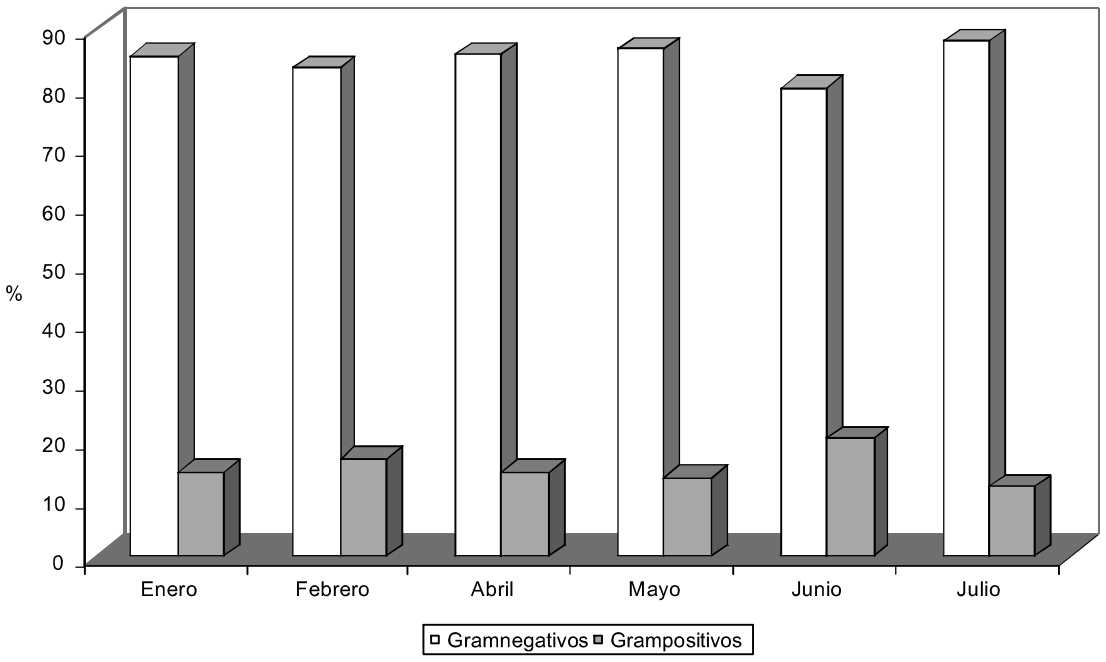

Figura 1. Total de microorganismos aislados.

Cuadro 2. Porcentaje de microorganismos aislados

Agente	*Enero*		*Febrero*		*Abril*		*Mayo*		*Junio*		*Julio*	
	Ais	*%*	*Ais*	*%*	*Ais*	*%*	*Ais*	*%*	*Ais*	*%*	*Ais*	*%*
Gramnegativos												
E. coli	47	26.2	42	28.8	26	24	53	22.6	58	23.3	69	23
K. pneumoniae	23	12.8	19	13	16	14.8	42	19.9	31	12.4	39	13
P. aeruginosa	19	10.6	16	11	10	9.3	33	14.1	40	16.1	62	20.7
E. cloacae	17	9.5	14	9.6	8	7.4	30	12.8	15	6	26	87
S. marcescens	13	7.3	14	9.6			9	3.8			16	5.3
K. oxytoca	7	3.9	9	6.2			11	4.7	10	4		
C. freundii	7	3.9	7	4.8	7	6.5					10	3.3
P. mirabilis	6	3.3	6	4.1	6	5.5			10	4	13	4.3
M. morgagni					4	3.7	10	4.3			14	4.7
A. baumanii	6	3.3	5	3.4							6	2
Grampositivos												
Micrococcus sp			3	10.3	3	16.6			3	4.8	3	7.5
S. haemolyticus			3	10.3								
S. aureus	14	46.7	11	38	2	11.1	27	75	15	24.2	22	55
E. fecalis					2	11.1						
S. epidermidis	6	20.7	7	10.3			8	22.2	20	32.3	10	25

Ais: aislamientos.

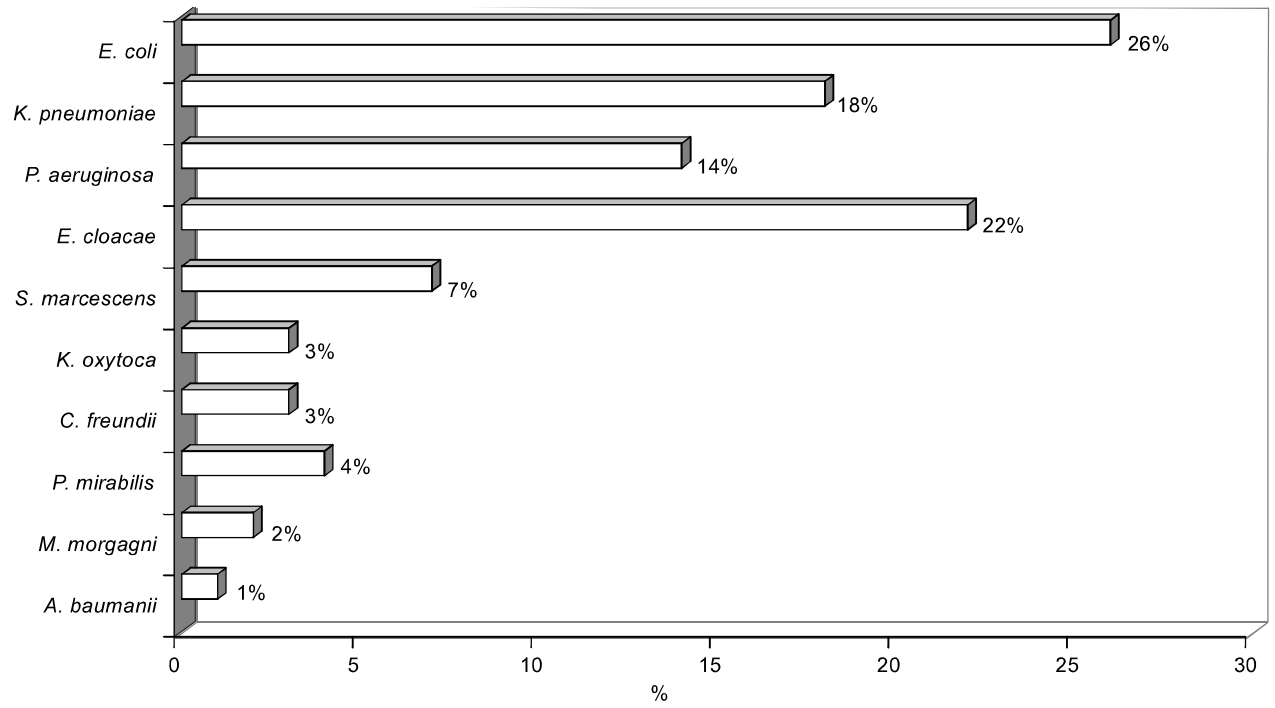

Figura 2. Porcentaje de microorganismos gramnegativos aislados.

Cuadro 3. Porcentajes de sensibilidad y resistencia de microorganismos gramnegativos

Cefalosporina	*Enero*			*Febrero*			*Abril*			*Mayo*			*Junio*			*Julio*		
	S	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*
Cefotaxima	49.4	24.1	26.5	36.6	9.9	53.5	38	14	48	43.8	23.8	32.4	40.7	15.7	43.6	44.1	8.7	47.2
Ceftazidima	57	6	37	41.4	26	56	57	6	37	51.7	5.4	42.9	54.4	6.1	39.5	47.5	6.7	5.8
Ceftriaxona	48.3	14.6	37.1	36.6	9.5	53.9	38.9	6.5	54.6	44.2	21.1	34.7	42.3	12.9	44.7	40.1	16.4	43.3
Cefuroxima	34.2	5.3	60.5	26.3	3.4	20.3	29.6	4.6	65.8	34.2	5.3	60.5	32.7	8.1	59.3	31.4	5.7	62.9
Cefepima	79	5.3	15.7				84.8	3.8	11.4	73.8	8.5	17.7	76.9		17.1	71.9	11.9	16.2

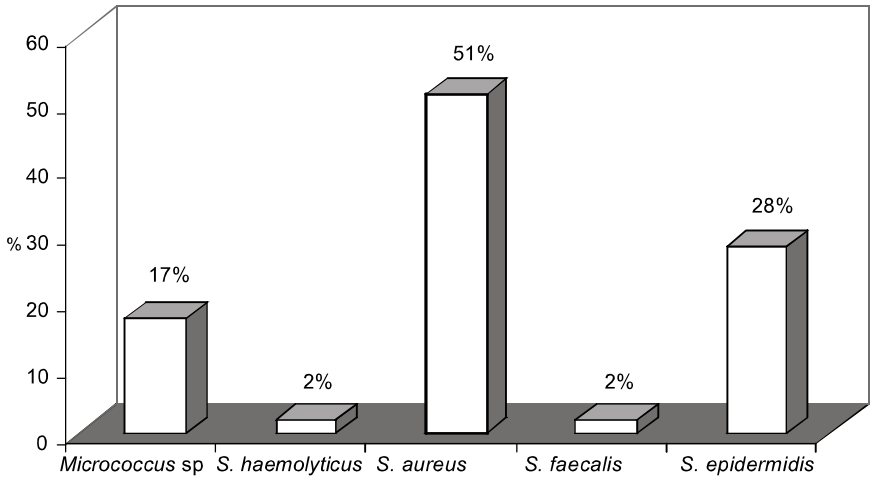

Figura 3. Porcentaje de microorganismos grampositivos aislados.

DISCUSIÓN

El problema de la resistencia bacteriana entre patógenos relevantes, desde el punto de vista clínico, ha seguido aumentando su prevalencia en los hospitales. Se piensa que las bacterias resistentes a los antibióticos causan entre 20 y 60% de las infecciones nosocomiales. Estas infecciones incrementan los costos en los cuidados de la salud, así como la morbilidad y mortalidad.[5,8]

El elevado número de patógenos resistentes, en las últimas décadas, es el resultado del uso excesivo de antibióticos.[3]

Varios estudios han demostrado cómo han sido los avances de las infecciones por patógenos multirresistentes. En el estudio que se realizó en el Hospital General de México se pudo observar que entre los principales patógenos se encuentran los microorganismos gramnegativos y que son éstos los que tuvieron mayor resistencia a las cefalosporinas de tercera generación.

Los problemas más importantes en la resistencia a los antibióticos de los microorganismos gramnegativos son el impacto que ofrecen ante las infecciones nosocomiales. Entre ellos están la extensión del espectro β-lactamasa *en Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*; la importante resistencia a cefalosporinas de tercera generación entre *Citrobacter freundii* y *Enterobacter*; la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, así como de *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas maltophilia*.[5]

Muchos fármacos que en el pasado se utilizaron en forma empírica, en la actualidad se han vuelto inefectivos contra los agentes hospitalarios. Por ejemplo, el espectro de acción de ceftazidima es cada vez menor por la disminución en su actividad contra *Staphylococcus pneumoniae* penicilino-resistente, *Staphylococcus viridans* y bacilos entéricos productores de betalactamasas. Aunque no se conoce la resistencia para cada uno de los diversos microbios aislados, se concuerda, con la bibliografía, en que los organismos que tienen resistencia a las cefalosporinas

Cuadro 4. Porcentaje de sensibilidad y resistencia de microorganismos grampositivos

Cefalosporina	*Enero*			*Febrero*			*Abril*			*Mayo*			*Junio*			*Julio*		
	S	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*
Cefotaxima	31	48.3	20.7	59.5	16.2	24.3	33.3	11.1	55.6	35.7	10.7	53.6	54	9.5	36.2	70	2.5	27.5
Ceftazidima																		
Ceftriaxona																		
Cefuroxima																		
Cefepima	58.3	8.3	33.3	64.9	16.2	18.9	66.6	20	13.3	75	12.5	12.5	71.1	6.7	22.2	78.1	6.3	15.6

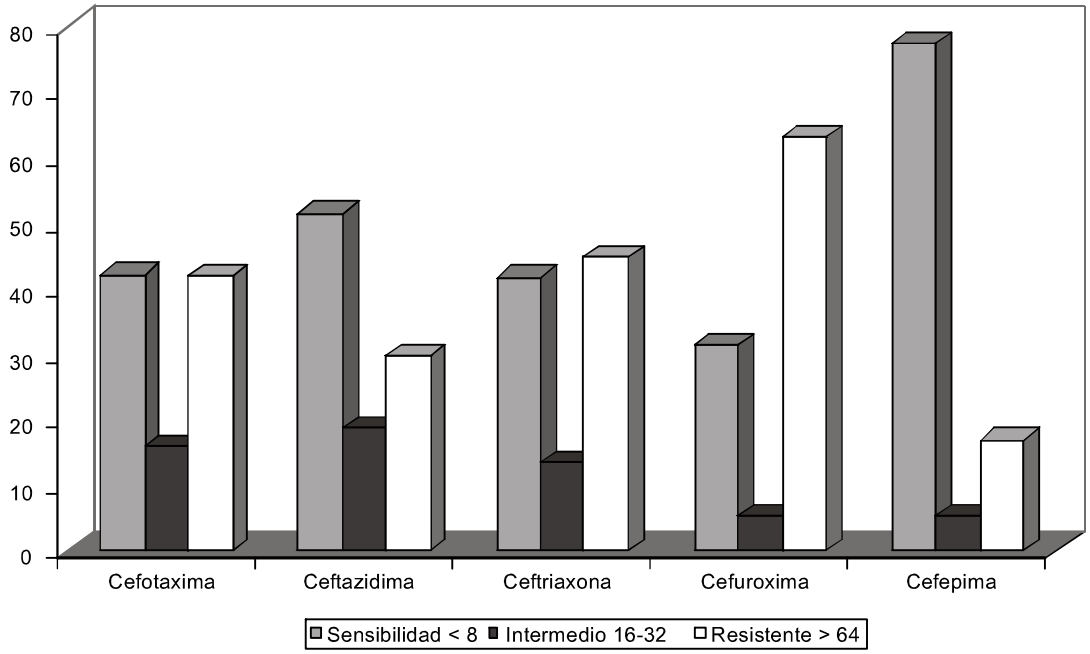

Figura 4. Porcentajes de sensibilidad y resistencia de microorganismos gramnegativos, según su concentración media inhibitoria.

son, en particular, los gramnegativos, además de considerar que los principales gérmenes aislados fueron *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. De igual forma, una de las cefalosporinas con la que se observó mayor resistencia fue ceftazidima, lo cual concuerda con lo reportado por Jones y colaboradores.[5,9-11]

En diversos estudios se ha demostrado que existe fuerte correlación entre el uso de cefalosporinas de tercera generación, como ceftazidima, y la resistencia a antibióticos de *Klebsiella pneumoniae*. En una revisión hecha por Patterson se comenta cómo hoy en día *Klebsiella pneumoniae,* productora de β-lactamasas, y *Enterococcus* vancomicina-resistentes, son causas importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes muy enfermos. Por lo tanto, el tratamiento de estas infecciones se convierte en un verdadero dilema. En este estudio no se obtuvo la resistencia de cada uno de los diversos agentes patógenos, pero sí se corroboró cómo, entre los microorganismos gramnegativos, *Klebsiella*

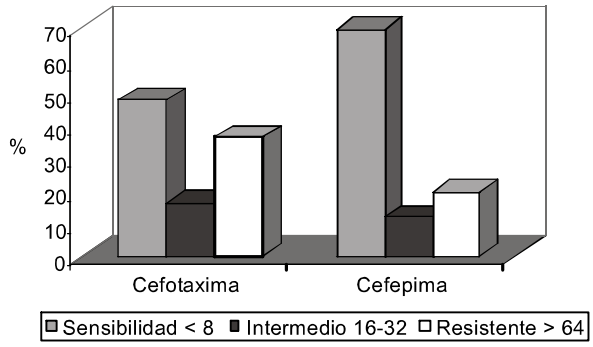

Figura 5. Porcentaje de sensibilidad y resistencia de microorganismos grampositivos, según su concentración media inhibitoria.

pneumoniae es uno de los tres principales agentes, con aparición del 18% en los cultivos, lo que concuerda con los hallazgos reportados por el autor antes mencionado.[4,5,9]

Un estudio realizado por Rice y colegas demostró que la disminución en la administración de ceftazidima y el concurrente incremento en el uso de piperacilina/tazobactam mostró adecuados resultados en la eliminación del proceso infeccioso. Así pues, se puede concluir que la ceftazidima incrementa la resistencia de otros agentes, mientras que la utilización de piperacilina/tazobactam no muestra datos de reacciones cruzadas con otros fármacos.[9]

En la actualidad, otro aspecto importante es la aparición de la resistencia de *Streptococcus pneumoniae*. Estudios multicéntricos recientes indican que en Estados Unidos la resistencia actual se aproxima entre 24 y 34%, con niveles de alta resistencia entre 9 y 14%. Cada vez se va incrementando más la resistencia a los antibióticos comunes. La importancia clínica de la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* en las infecciones de las vías respiratorias inferiores aún está en debate, pero estudios recientes sugieren la relación entre la elevada resistencia a las penicilinas y el incremento en la mortalidad en neumonía invasora por *Streptococcus pneumoniae*.[8,10]

Es cierta para ceftazidima, y un poco menos para ceftriaxona, cefotaxima, cefoperazona y ceftizoxima, la asociación con el desarrollo de resistencia. La emergencia de la resistencia parece relacionarse con la resistencia individual de cada uno de los antibióticos, más que con la grupal de los mismos. Koenraad realizó un estudio prospectivo, en el cual incluyó a 5,882 pacientes durante cuatro años, y observó que con la menor exposición a antibióticos disminuyó la resistencia de bacterias gramnegativas multirresistentes. Con esto su uso descendió en 43%, se redujo la prescripción de aminoglucósidos y carbapenems y se instó por la monoterapia empírica con cefuroxima sola. Tam-

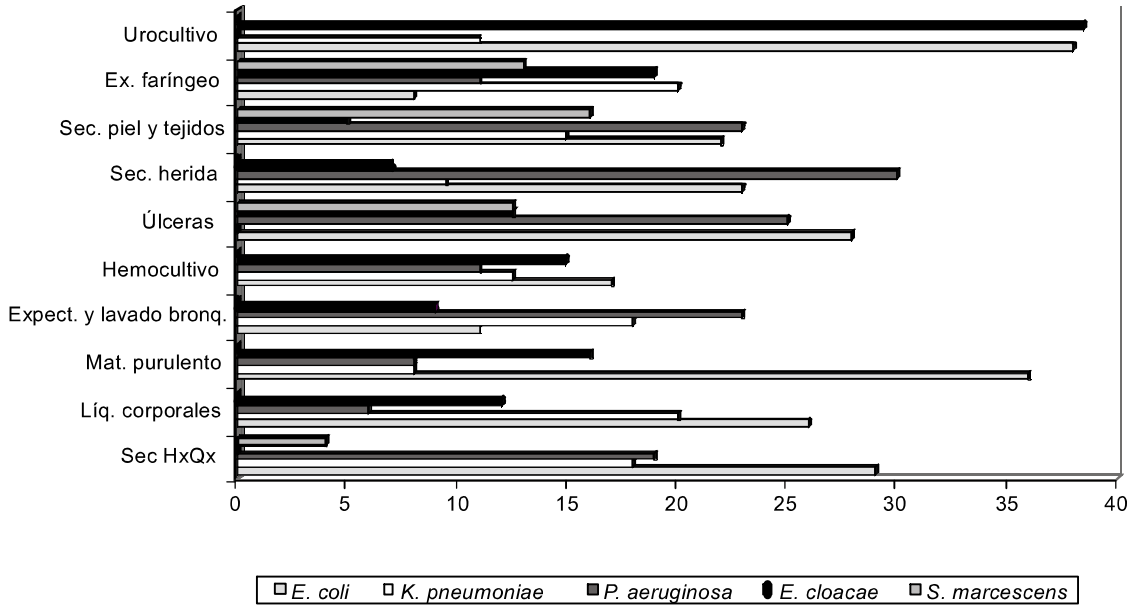

Figura 6. Porcentaje de sitios de aislamiento de microorganismos gramnegativos.

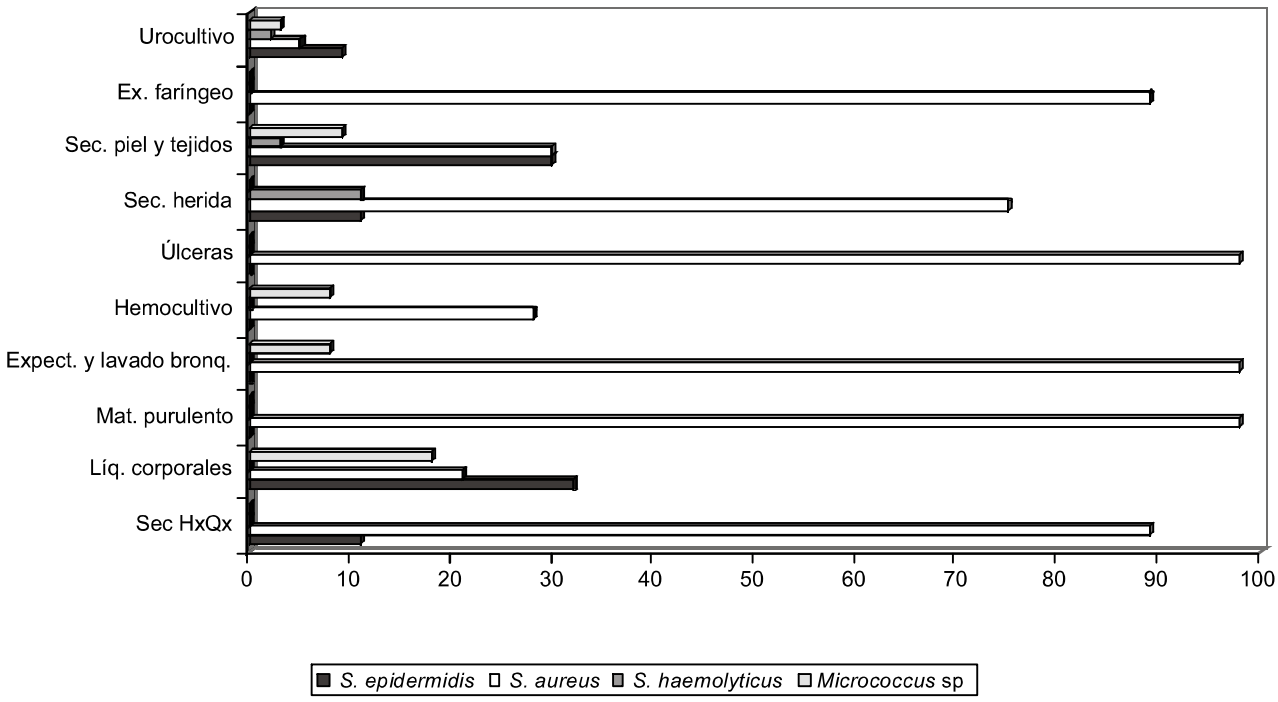

Figura 7. Porcentaje de sitios de aislamiento de microorganismos grampositivos.

bién fue importante la higiene en los procedimientos de enfermería y médicos. Estos resultados contrastan con los presentados en otro estudio, realizado por D'Agata y colaboradores, en los que refieren que las cefalosporinas de segunda generación facilitan la emergencia de resistencia a éstas en las bacterias gramnegativas. En los resultados de este estudio cefuroxima fue una de las cefalosporinas con mayor resistencia observada en bacterias gramnegativas.[6,8,10]

Pallares y colaboradores efectuaron un estudio prospectivo de 10 años en el que se observó que 29% de los pacientes con infección por *Streptococcus pneumoniae* eran resistentes a la penicilina y 6% a ceftriaxona o ceftazidima, lo cual incrementó la mortalidad en los pacientes.[11]

Varios estudios, realizados en unidades de cuidados intensivos, muestran cómo se puede disminuir la resistencia de los diversos microorganismos, no sólo a las cefalosporinas sino también a los diferentes antibióticos, mediante la rotación de éstos, ya que en muchas ocasiones el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como de meropenem y levofloxacino se vio relacionado con la producción de cepas de microorganismos multirresistentes. Esta propuesta es una buena opción para disminuir la resistencia tan importante que se observa en la actualidad y que se corrobora en este estudio.[5,8,10,12]

CONCLUSIONES

Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, como tratamiento empírico en infecciones de las vías urinarias, pulmonares y de tejidos blandos, deberían limitarse sólo a la presencia del agente en los cultivos sensibles, ya que la resistencia en bacterias gramnegativas se da incluso en 50% de los casos y en grampositivas, en 30%. Con el fin de disminuir la resistencia actual sería recomendable suspender por determinado tiempo los medicamentos y proponer, en forma empírica, antibióticos básicos, como aminoglucósidos y penicilinas.

Se puede concluir que la prevalencia de infecciones por grampositivos en el Hospital General de México es menor al 20%; los principales agentes son los gramnegativos, lo cual concuerda con reportes a nivel mundial.

Así se demuestra que la tinción de Gram sigue siendo un estudio rápido y sencillo con alta sensibilidad

demostrada en el cultivo y con la que se puede orientar para iniciar con éxito el tratamiento antibiótico empírico.

Ya que los microorganismos multirresistentes generan alto porcentaje de infecciones nosocomiales, los fármacos utilizados en el tratamiento deberían equilibrarse y utilizarse según el espectro de actividad contra dicho patógeno.

REFERENCIAS

1. Asbel LE, Levison ME. Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. Infect Dis Clin North Am 2000;14(2):426-30.
2. Murthy R. Hospital acquired infections: realities of risks and resistance. Chest 2001;119(2):128-31.
3. Lynch JP. Antimicrobial resistance. It's time to reverse the trend. Chest 2001;119:S371-2.
4. Patterson JE. Antibiotic utilization: is there an effect on antimicrobial resistance? Chest 2001;119:S426-30.
5. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. Chest 2001;119:S397-404.
6. Holten KB, Onusko EM. Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. Am Fam Physician 2000;62(3):611-28.
7. Burke JP. Antibiotic resistance. Crit Care Med 2000;28(7):119-28.
8. Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn F, et al. Antibiotic resistance and exposure to different generation cephalosporins. Crit Care Med 2000;28(7):2678-9.
9. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. Clin Infect Dis 1996;23(1):118-24.
10. D'Agata EM, Venkataraman L, DeGirolami P, et al. Colonization with broad-spectrum cephalosporin-resistant gram-negative bacilli in intensive care units during a nonoutbreak period: prevalence, risk factors, and rate of infection. Crit Care Med 1999;27:1090-138.
11. Pallares R, Linares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995;333:474-80.
12. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. Crit Care Med 2001;29(6):1215-23.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Actividades del Colegio para el 2004

Sesiones mensuales

Septiembre 29 Octubre 27

XXVII Congreso Nacional de Medicina Interna
Del 15 al 20 de noviembre
WTC, Veracruz

Cuotas individuales
Sesiones mensuales: sin costo
Congreso nacional: $1,500.00

Informes e inscripciones:
Av. Insurgentes Sur 569 6° piso, col. Nápoles,
México, DF, CP 03810.
Tel.: 5536-6067, 5687-7963, 5687-7977.
www.cmim.org.mx, www.amim.org.mx

Med Int Mex 2004; 20: 356-64

Original article

Sensitivity and resistance to third- and fourth-generation cephalosporins in the General Hospital of Mexico

Sandra Elizondo Argueta,* César Rivera Benítez,** Hilda Hidalgo Loperena**

RESUMEN

Antecedentes: las cefalosporinas son una gran familia de antibióticos betalactámicos de amplio espectro. Existen varios mecanismos de resistencia a éstos, entre los más importantes se encuentra la producción de betalactamasas. La resistencia bacteriana es un reconocido problema clínico y de salud pública que debe tratarse. Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación son antibióticos betalactámicos con amplio espectro que se utilizan en forma empírica y frecuente en hospitales de tercer nivel.
Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de los cultivos de diferentes sitios sospechosos de infección en diferentes servicios del Hospital General de México, durante los meses de enero a julio de 1998, y se revisó la sensibilidad y resistencia de los gérmenes grampositivos y gramnegativos a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación.
Resultados: se aislaron 1,431 microorganismos, de los cuales 85% fueron gramnegativos y 15% grampositivos. Entre los microorganismos gramnegativos se identificó como principal agente a *Escherichia coli* y de los grampositivos a *Staphylococcus aureus*. Los antibiogramas se realizaron con cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima y cefepima; la mayor sensibilidad, en ambos gérmenes, fue ante cefepima y cefotaxima. La resistencia se observó sobre todo frente a cefuroxima y ceftazidima en gramnegativos.
Conclusiones: debido a que los microorganismos multirresistentes generan alto porcentaje de infecciones nosocomiales, los fármacos utilizados en el tratamiento deberían equilibrarse y utilizarse según el espectro de actividad contra dicho patógeno. Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, como tratamiento empírico en diversas infecciones, deberían limitarse sólo a la presencia del agente en los cultivos sensibles.
Palabras clave: cefalosporinas, sensibilidad, resistencia.

ABSTRACT

Background: Cephalosporins are a great family of beta-lactam antimicrobial agents. There are different ways of antimicrobial resistance against these antibiotics, such as the production of beta-lactamases. In recent years, antimicrobial resistance has emerged as a major public health issue to resolve. The third and fourth generation of cephalosporins represents a broad-spectrum betalactamic antibiotic group that is used in an empiric and frequent way in third level hospitals.
Objective: To identify the sensitivity and resistance of third and fourth generation cephalosporins in a third level hospital.
Material and methods: A retrospective, transversal, and descriptive trial was made with cultures from different suspicious infection sites at different departments in the hospital. From January to July 1998 sensitivity and resistance of gram-positive and gram-negative bacterial to third and fourth generation cephalosporins were evaluated.
Results: A total of 1,431 microorganisms were isolated, 85% were gram-negative, and 15% were gram-positive. In the gram-negative group the most important agent detected was *E. coli*, and in the gram-positive group, *S. aureus*. Antibiograms were done with cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime and cefepime, finding that cefepime and cefotaxime had the most important sensitivity in gram-positive and gram-negative bacteria. The resistance was observed principally to cefuroxime and ceftazidime in gram-negatives.
Conclusions: Since a high average of nosocomial infections are caused by resistant microorganisms, antimicrobial used in the treatments must be balanced and chosen depending on spectrum and activity against these microorganisms. The third and fourth generation cephalosporin's use must be limited until have cultures and sensitivity of the agent.
Key words: cephalosporin, sensitivity, resistance.

* Residente de medicina interna.
** Servicio de infectología.
Hospital General de México, OD.

Correspondence: Dra. Sandra Elizondo. Hospital General de México pabellón 405.
Dr. Balmis 148, Col. Doctores, CP 06726, México, DF.
Received: December, 2003. Accepted: January, 2004.

Translation: Tim Anderson.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Cephalosporins are a large family of broad-spectrum beta-lactam antibiotics. Presently, these are the first choice for treatment of diverse infections.

In general, cephalosporins are classified in "generations", based on their spectrum of activity. Those of first generation are more active against aerobic gram-positive cocci; second generation have activity against staphylococci, but are more active against gram-negative organisms and anaerobic bacteria; third generation are more active against gram-negative organisms and include some which are active against *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidime and, less active, cefoperazone). Cefepime and cefpirome are fourth generation cephalosporins for their broad spectrum of activity against gram-positive and gram-negative organisms (including *Pseudomonas*).[1-3]

Cephalosporins are bactericides against autolytic enzyme-producing organisms, such as *Streptococcus pneumoniae* and, generally, bacteriostatic against others such as *Pseudomonas aeruginosa*.[4]

The three mechanisms through which bacteria can resist the effects of cephalosporins are: *1)* production of enzymes (β-lactamases) to inactivate the pharmaceutical, *2)* alteration of the essential penicillin-binding proteins and *3)* changes in the external cellular membrane that limit the antibiotic's capacity to arrive at the intended site.[1,4]

There are various mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. One of the most important is the production of beta-lactamases, which are enzymes that bind with the beta-lactam ring.[1,4]

Bacterial resistance is a recognized clinical and public health problem that must be treated. Infections caused by multiresistant bacteria are a cause of high mortality and prolonged hospitalization, as well as elevated treatment and medication costs.[2,3,5]

Factors responsible for the increased resistance of microorganisms are an increase in the severity of illnesses, more patients with greater degrees of immunocompromise, new invasive procedures, resistance of bacteria in the community and an increase in the use of antibiotics in empirical and prophylactic form, among others.[2,3,5]

Some expert panels have concluded that in order to stop the problem of bacterial resistance, health education programs, appropriate antibiotic selection, and new programs for treatment and prevention of infection will be required.[4,6,7]

Third- and fourth-generation cephalosporins are beta-lactam antibiotics with a broad spectrum of activity, which are used frequently and empirically in third-level hospitals. This could be due to urgency to begin antibacterial treatment, or to the absence of culture results. During 1998, in the General Hospital of Mexico, 20,184 third- and fourth-generation cephalosporin doses were used, the majority in empirical form. The types most often administered were: 9,347 doses of ceftazidime; 5,550 of ceftriaxone; 1,002 of cefotaxime; and 1,127 of cefepime. For these reasons it was decided that sensitivity and resistance to third- and fourth-generation cephalosporins should be studied in isolated germs of different cultures of illnesses for which these are prescribed.

OBJECTIVE

To identify sensitivity and resistance to third- and fourth-generation cephalosporins in a third-level hospital.

METHODS

Given the high demand for third- and fourth-generation cephalosporins in the General Hospital of Mexico, a retrospective, transversal, descriptive study of the cultures of different suspected sites of infection in different departments of the same hospital was undertaken between January and July 1998. Sensitivity and resistance of gram-positive and gram-negative germs to third- and fourth-generation cephalosporins were reviewed, using Microscan and Kirby-Bauer methods. Cutoff points were: less than or equal to 8, sensitive; 16 to 32, intermediate; and greater than or equal to 64, resistant.

RESULTS

1,431 microorganisms were isolated, of which 1,216 (85%) were gram-negative and 215 (15%) were gram-positive. (Table 1 and figure 1)

Among isolated gram-negative microorganisms, principal agents were *Escherichia coli* (24%) followed by

Table 1. Percentage of isolated microorganisms

Month	*Gram-negative*		*Gram-positive*	
January	179	85.60%	30	14.40%
February	146	83.40%	29	16.60%
April	108	85.70%	18	14.30%
May	234	86.70%	36	13.30%
June	249	80%	62	20%
July	300	88.20%	40	11.80%
Total	1,286	85%	215	15%

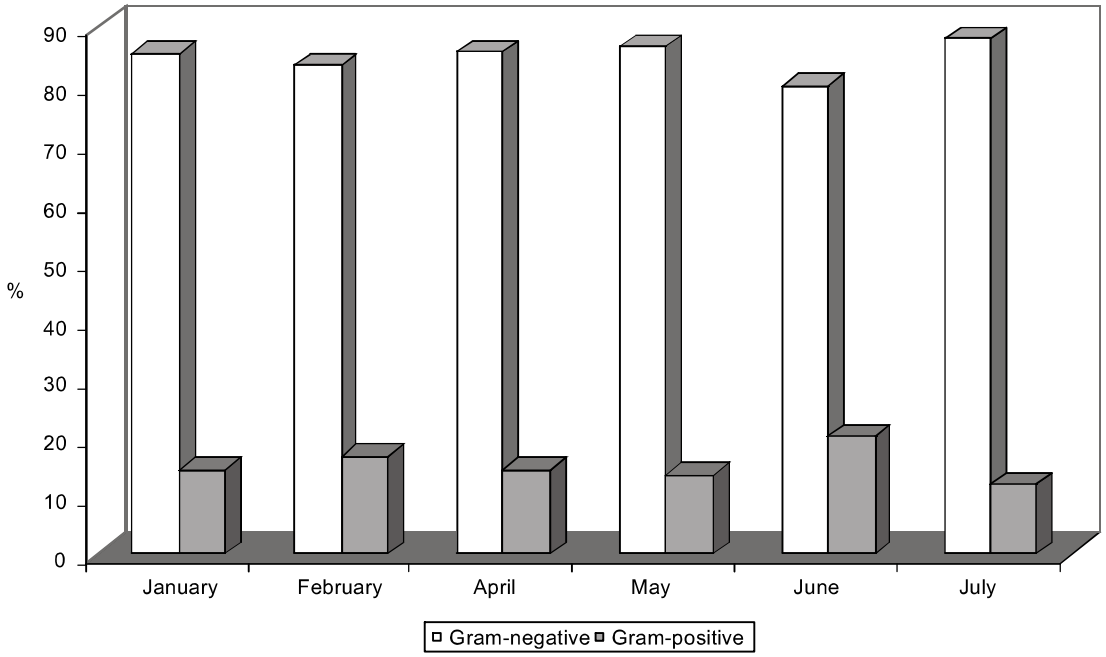

Figure 1. Total of isolated microorganisms.

Klebsiella pneumoniae (14%) and *Pseudomonas aeruginosa* (13%); and among gram-positives, *Staphylococcus aureus* (42%) and *Staphylococcus epidermidis* (23%) were the most frequent (table 2 and figures 2 and 3).

Antibiograms were performed with cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime and cefepime, and minimal inhibitory concentration was considered with the following range: sensitive (S) ≤ 8, intermediate (I) 16 to 32, resistant (R) ≥ 64. The greatest gram-negative sensitivity was found in cefepime (S=76%, I=9%, R=15%), ceftazidime (S = 51%, I = 5%, R = 44%) and ceftriaxone (S = 41%, I = 15%, R = 44%) (table 3 and figure 4); with respect to gram-positives, cefepime (S=68%, I=14%, R=18%) and cefotaxime (S=47%, I=18%, R=35%) (table 4 and figure 5). Resistance to cefuroxime was observed, above all, in gram-negatives (S=36%, I=10%, R=54%).

The principal isolation sites for these agents were: for *Escherichia coli,* urinary culture (38.6%); *Klebsiella pneumoniae* in sputum, bronchial wash, and pharyngeal swab (17.9%); and *Pseudomonas aeruginosa* in wounds (30.2%) (figure 6). In *Staphylococcus aureus* the following were isolated: skin ulcers (100%), bronchial secretions (100%) and surgical wounds (75%); in *Staphylococcus epidermidis* skin and soft tissue secretions (30.4%) (figure 7).

Table 2. Percentage of isolated microorganisms

Agent	January		February		April		May		June		July	
	Is	%	Is	%	Is	%	Is	%	Is	%	Is	%
Gram-negative												
E. coli	47	26.2	42	28.8	26	24	53	22.6	58	23.3	69	23
K. pneumoniae	23	12.8	19	13	16	14.8	42	19.9	31	12.4	39	13
P. aeruginosa	19	10.6	16	11	10	9.3	33	14.1	40	16.1	62	20.7
E. cloacae	17	9.5	14	9.6	8	7.4	30	12.8	15	6	26	87
S. marcescens	13	7.3	14	9.6			9	3.8			16	5.3
K. oxytoca	7	3.9	9	6.2			11	4.7	10	4		
C. freundii	7	3.9	7	4.8	7	6.5					10	3.3
P. mirabilis	6	3.3	6	4.1	6	5.5			10	4	13	4.3
M. morgagni					4	3.7	10	4.3			14	4.7
A. baumanii	6	3.3	5	3.4							6	2
Gram-positive												
Micrococcus sp			3	10.3	3	16.6			3	4.8	3	7.5
S. haemolyticus			3	10.3								
S. aureus	14	46.7	11	38	2	11.1	27	75	15	24.2	22	55
E. fecalis					2	11.1						
S. epidermidis	6	20.7	7	10.3			8	22.2	20	32.3	10	25

Is: isolations.

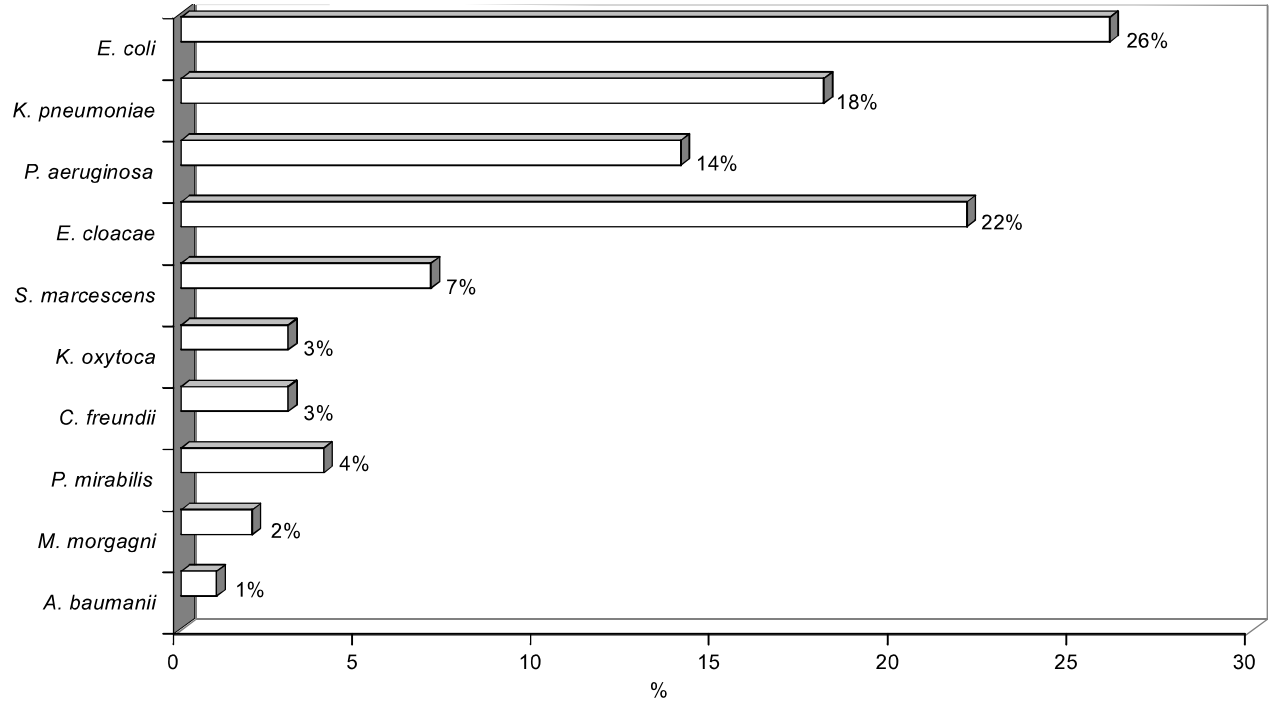

Figure 2. Percentage of isolated gram-negative microorganisms.

DISCUSSION

From a clinical point of view, the incidence of bacterial resistance in relevant pathogens has continued increasing in hospitals. It is believed that antibiotic-resistant bacteria cause between 20% and 60% of nosocomial infections. These infections increase health care costs as well as morbidity and mortality. [5,8]

Table 3. Percentages de sensitivity and resistance of gram-negative microorganisms

Cephalosporine	*January*			*February*			*April*			*May*			*June*			*July*		
	S	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*
Cefotaxime	49.4	24.1	26.5	36.6	9.9	53.5	38	14	48	43.8	23.8	32.4	40.7	15.7	43.6	44.1	8.7	47.2
Ceftazidime	57	6	37	41.4	26	56	57	6	37	51.7	5.4	42.9	54.4	6.1	39.5	47.5	6.7	5.8
Ceftriaxone	48.3	14.6	37.1	36.6	9.5	53.9	38.9	6.5	54.6	44.2	21.1	34.7	42.3	12.9	44.7	40.1	16.4	43.3
Cefuroxime	34.2	5.3	60.5	26.3	3.4	20.3	29.6	4.6	65.8	34.2	5.3	60.5	32.7	8.1	59.3	31.4	5.7	62.9
Cefepime	79	5.3	15.7				84.8	3.8	11.4	73.8	8.5	17.7	76.9		17.1	71.9	11.9	16.2

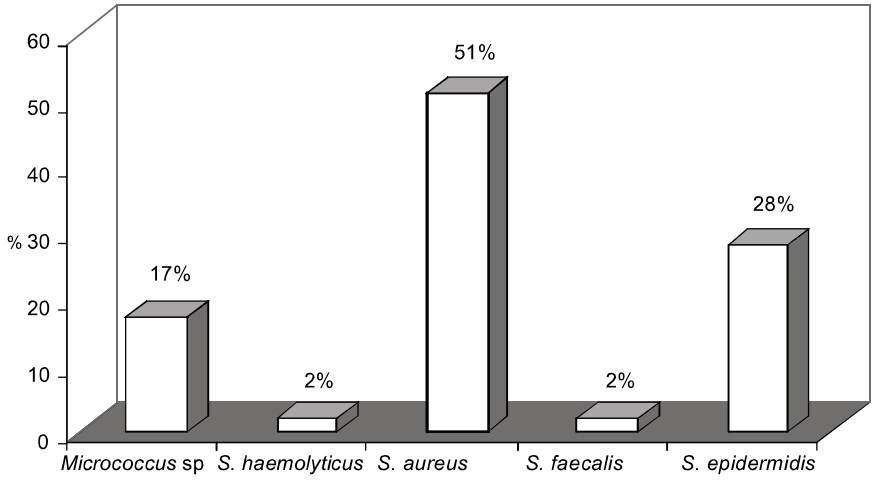

Figure 3. Percentage of isolated gram-positive microorganisms.

Table 4. Percentage of sensitivity and resistance of gram-positive microorganisms

Cephalosporin	*January*			*February*			*April*			*May*			*June*			*July*		
	S	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*	*S*	*I*	*R*
Cefotaxime	31	48.3	20.7	59.5	16.2	24.3	33.3	11.1	55.6	35.7	10.7	53.6	54	9.5	36.2	70	2.5	27.5
Ceftazidime																		
Ceftriaxone																		
Cefuroxime																		
Cefepime	58.3	8.3	33.3	64.9	16.2	18.9	66.6	20	13.3	75	12.5	12.5	71.1	6.7	22.2	78.1	6.3	15.6

The elevated number of resistant pathogens in the last decade is a result of excessive use of antibiotics.[3]

Various studies have demonstrated the advances of infections by multiresistant pathogens. The General Hospital of Mexico study observed that gram-negative microorganisms were one of the principal pathogens and that these had the greatest resistance to third-generation cephalosporins.

The principal problem with antibiotic resistance of gram-negative microorganisms is the impact that these have on nosocomial infections. Among these are the extension of the β-lactamase spectrum in *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*; the significant resistance to third-generation cephalosporins among *Citrobacter freundii* and *Enterobacter*, the presence of multiresistant

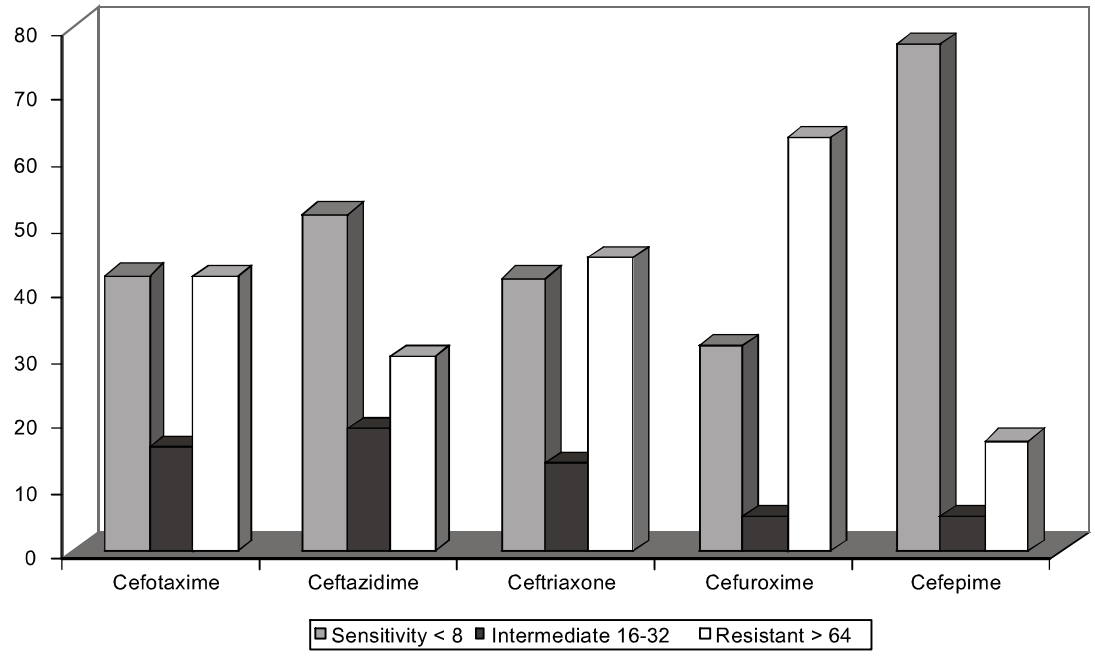

Figure 4. Percentage of sensitivity and resistance of gram-negative microorganisms, based on mean inhibitory concentration.

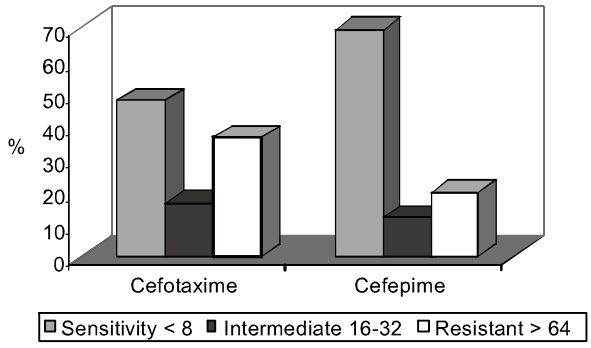

Figure 5. Percentage of sensitivity and resistance of gram-positive microorganisms, based on mean inhibitory concentration.

Pseudomonas aeruginosa, as well as *Acinetobacter* and *Stenotrophomonas maltophilia*.[5]

Many pharmaceuticals used empirically in the past have now become ineffective against hospital agents. For example, the spectrum of activity of ceftazidime is progressively diminished against penicillin-resistant *Staphylococcus pneumoniae*, *Staphylococcus viridans* and beta-lactamase producing enteric bacilli. Although the resistance for each of the various isolated microbes is not known, it is agreed, based on bibliographic references, that the organisms with resistance to cephalosporins are, in particular, the gram-negatives; and also that the principal isolated germs were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Likewise, one of the cephalosporins for which high resistance was observed was ceftazidime, which reflects the reports of Jones and collaborators. [5,9-11]

Various studies have demonstrated a strong correlation between the use of third-generation cephalosporins, such as ceftazidime, and resistance to antibiotics of *Klebsiella pneumoniae*. In a revision by Patterson it is commented that presently, vancomycin-resistant *Klebsiella pneumoniae*, β–lactamase producer, and *Enterococcus*, are principal causes of morbidity and mortality in very sick patients. Therefore, treatment of these infections becomes a genuine dilemma. This study did not determine the resistance of each and every one of the diverse pathogen agents, but did corroborate that, among gram-negative microorganisms, *Klebsiella pneumoniae* is one of the three principal agents, appearing in 18% of cultures, which is in accordance with the findings of the previously mentioned author. [4,5,9]

A study by Rice and colleagues revealed that reduction in the administration of ceftazidime and the concurrent increase in the use of piperacillin/tazobactam produced

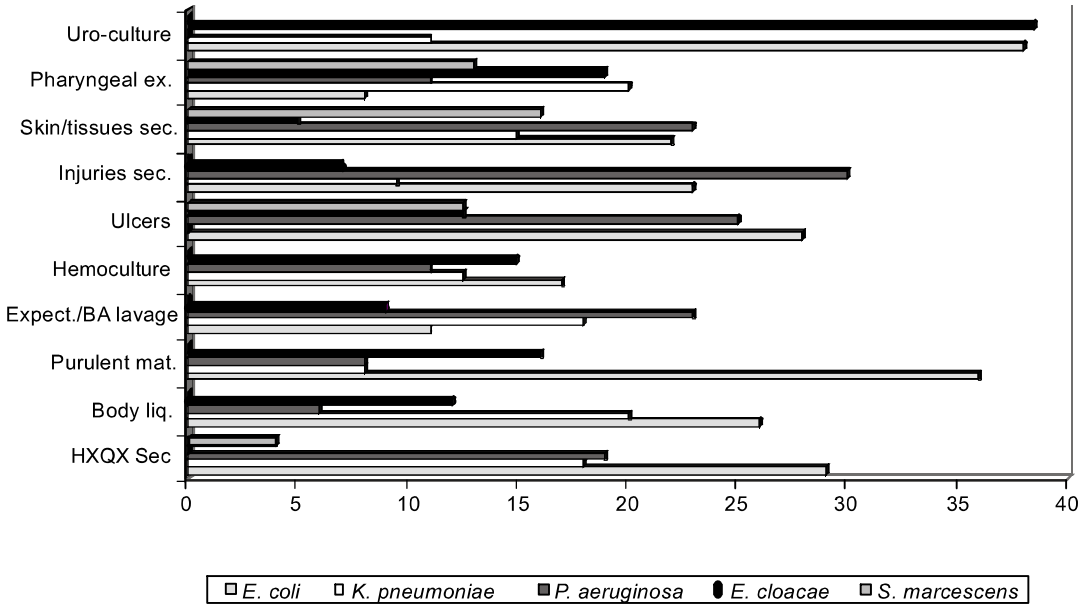

Figure 6. Percentage of isolation sites of gram-negative organisms.

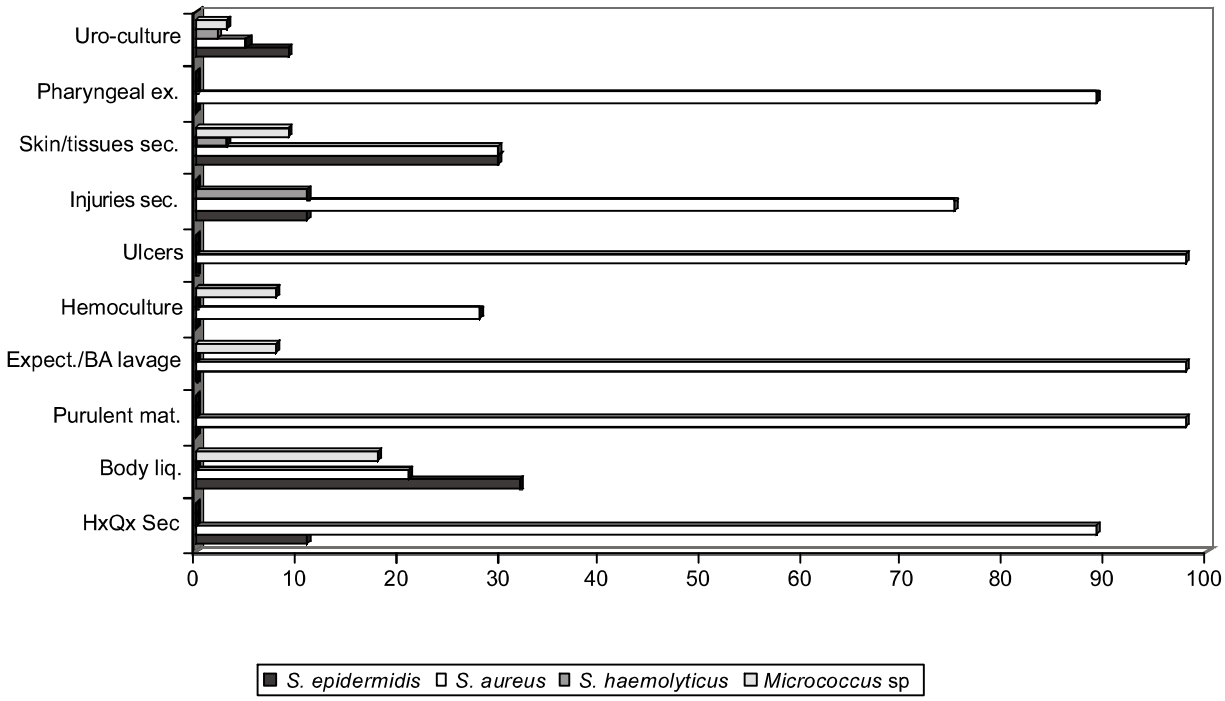

Figure 7. Percentage of isolation sites of gram-positive organisms.

adequate results in the elimination of the infectious process. Therefore, it can be concluded that ceftazidime increases the resistance of other agents, while the use of piperacillin/tazobactam does not reveal data of mixed reactions with other pharmaceuticals. [9]

Presently, another important consideration is the appearance of the resistance of *Streptococcus pneumoniae*. Recent multicenter studies indicate that in the United States the current resistance is between approximately 24% and 34%, with high-resistance levels of between 9% and 14%. Resistance to common antibiotics continues to increase. The clinical importance of resistance of *Streptococcus pneumoniae* in lower respiratory tract infections is still debated, but recent studies suggest a relation between elevated resistance to penicillin and an increase in mortality from invasive pneumonia by *Streptococcus pneumoniae*. [8,10]

For ceftazidime, the association with resistance development is certain; this association is slightly reduced for ceftriaxone, cefotaxime, cefoperazone and ceftizoxime. Resistance emergence appears to be related with the individual resistance of each of the antibiotics, more than with the grouping of all of them. Koenraad undertook a prospective study in which 5,882 patients were included during four years, and observed that with the slightest exposure to antibiotics, the resistance of multiresistant gram-negative bacteria diminished. With this, their use decreased by 43%, prescription of aminoglycosides and carbapenems decreased, and empirical monotherapy with cefuroxime alone was urged. Also important was hygiene in nursing and medical procedures. These results contrast with those of another study, by D'Agata and collaborators, which suggests that second-generation cephalosporins facilitate the emergence of resistance to these in gram-negative bacteria. [6,8,10]

A 10-year prospective study by Pallares and collaborators observed that 29% of patients with *Streptococcus pneumoniae* infection were resistant to penicillin, and 6% to ceftriaxone or ceftazidime, which increased mortality in patients.[11]

Various studies at intensive care units demonstrate how resistance of diverse microorganisms can be reduced, not only to cephalosporins, but also to other antibiotics, through the rotation of these, given that in many occasions the use of third- and fourth-generation cephalosporins, as well as meropenem and levofloxacin, was related with the production of strains of multiresistant microorganisms. This proposal is a viable option for diminishing the significant resistance that is currently observed and which was corroborated in this study.[5,8,10,12]

CONCLUSIONS

Third- and fourth-generation cephalosporins, as empirical treatment in urinary tract, pulmonary and soft-tissue infections, should be limited only to the presence of the agent in sensitive cultures, given that resistance in gram-negative bacteria occurs in up to 50% of cases, and in gram-positive cases, up to 30%. In order to reduce current levels of resistance, it is recommended that these medications be suspended for a determined amount of time; and also proposed is the empirical use of basic antibiotics, such as aminoglycosides and penicillin.

It can be concluded that the prevalence of gram-positive infections in the General Hospital of Mexico is lower than 20%; the principal agents are gram-negative, which is in accordance with worldwide reports.

In this manner it is demonstrated that the Gram stain test continues functioning as a rapid, simple test with demonstrated high sensitivity in cultures and with which empirical antibiotic treatment can be successfully initiated. Given that multiresistant organisms generate a high percentage of nosocomial infections, the pharmaceuticals utilized in treatment should be balanced and used according to the spectrum of activity against a particular pathogen.

REFERENCES

1. Asbel LE, Levison ME. Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. Infect Dis Clin North Am 2000;14(2):426-30.
2. Murthy R. Hospital acquired infections: realities of risks and resistance. Chest 2001;119(2):128-31.
3. Lynch JP. Antimicrobial resistance. It's time to reverse the trend. Chest 2001;119:S371-2.
4. Patterson JE. Antibiotic utilization: is there an effect on antimicrobial resistance? Chest 2001;119:S426-30.
5. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial patogens: trends over the past few years. Chest 2001;119:S397-404.
6. Holten KB, Onusko EM. Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. Am Fam Physician 2000;62(3):611-28.
7. Burke JP. Antibiotic resistance. Crit Care Med 2000;28(7):119-28.

8. Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn F, et al. Antibiotic resistance and exposure to different generation cephalosporins. Crit Care Med 2000;28(7):2678-9.
9. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. Clin Infect Dis 1996;23(1):118-24.
10. D'Agata EM, Venkataraman L, DeGirolami P, et al. Colonization with broad-spectrum cephalosporin-resistant gram-negative bacilli in intensive care units during a nonoutbreak period: prevalence, risk factors, and rate of infection. Crit Care Med 1999;27:1090-138.
11. Pallares R, Linares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995;333:474-80.
12. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. Crit Care Med 2001;29(6):1215-23.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Se les informa que la revista *Medicina Interna de México* ha sido incorporada entre las revistas indizadas en la base de datos LILACS y es reconocida como revista de nivel 1 por parte de la coordinación de los Institutos Nacionales de Salud.

"*Educar y servir con excelencia*"

Atentamente,

Dr. Antonio González Chávez
Presidente del CMIM

Med Int Mex 2004; 20: 365-7

Artículo de revisión

Uso de bloqueadores de angiotensina II en el postinfarto de miocardio: nuevos conceptos basados en pruebas

René A. Martínez,* Héctor Sánchez Mijangos,* Felipe Rodríguez Davison*

RESUMEN

Las pruebas médicas para el tratamiento de pacientes con postinfarto agudo de miocardio demuestran que los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de aldosterona tienen utilidad clínica. Ahora se agrega valsartán a este grupo específico de medicamentos, el cual es un bloqueador de receptores de angiotensina II. Una publicación reciente reportó que tiene efectividad similar a la mostrada por captopril. Este artículo revisa diversos estudios que han incluido valsartán en el tratamiento de los pacientes con postinfarto agudo de miocardio.

Palabras clave: estudio clínico, hipertensión, bloqueadores de receptores de angiotensina.

ABSTRACT

Medical evidence for the treatment of patients with acute myocardial infarction shows that beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and aldosterone antagonists provide clinical benefits to such patients. To this specific group of drugs valsartan is now added, which is an angiotensin II receptor blocker and has demonstrated an efficacy similar to that shown by captopril. This article reviews several studies including valsartan in the treatment of patients with acute myocardial infarction.

Key words: clinical trial, hypertension, angiotensin receptor blocker.

Las pruebas médicas para el tratamiento de pacientes con postinfarto agudo de miocardio demuestran que los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas de aldosterona tienen utilidad clínica.[1,2] Ahora se agrega valsartán a este grupo específico de medicamentos, el cual es un bloqueador de receptores de angiotensina II (BRA). Una publicación reciente reportó que tiene efectividad similar a la mostrada por captopril. Por mucho tiempo se le consideró el comparativo obligado.[3]

Sin embargo, los estudios clínicos conocidos como SAVE, AIRE Y TRACE sólo establecieron las proporciones de efectividad y eficacia que se manejarían posteriormente en grandes estudios internacionales.[1,4] El comparativo en estos tres estudios fue placebo; por esto, establecer la efectividad de un medicamento activo fue tarea carente de grandes riesgos. Los resultados del estudio VALIANT, en donde valsartán fue comparado con captopril y una combinación de ambos en pacientes con postinfarto agudo de miocardio, señalaron el reto de alcanzar los beneficios publicados por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina al comparar dos sustancias activas. El estudio OPTIMAAL comparó el bloqueador de receptores de angiotensina II (losartán) con captopril: éste fue mejor que losartán para disminuir el riesgo de muerte postinfarto agudo de miocardio en pacientes que recibieron el bloqueador de receptores de angiotensina II (riesgo relativo: 1.13). Sin embargo, en términos de seguridad, los beneficios favorecieron al medicamento en estudio (losartán).[5] Parecía, entonces, que la comparación de otro bloqueador de receptores de angiotensina II con captopril podría tener resultados clínicamente desfavorables y, por ende, justificar el denominado "efecto de clase", asumiendo que los bloqueadores de receptores de angiotensina II carecen de efectividad en el postinfarto.

* Centro de Atención e Investigación en Factores de Riesgo Cardiovascular Omega, SC, México, DF.

Correspondencia: Dr. René A. Martínez. Calzada de Tlalpan núm. 1779, Col. San Diego Churubusco, México, 04120, DF.
Recibido: mayo, 2004. Aceptado: junio, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

Se demostró que valsartán pudo ser tan efectivo como captopril, puesto que no sólo redujo el riesgo de mortalidad postinfarto por todas las causas, también el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca secundaria y el número de infartos recurrentes de los pacientes con tratamiento. Una novedosa técnica estadística, denominada análisis de placebo obviado (del inglés *imputed placebo analysis*) o embebido, permite efectuar ensayos clínicos en los cuales se compara la eficacia de los medicamentos con las características originales que tienen los pacientes evaluados, mediante grandes estudios con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y estudios en los que la utilización de placebo no es válida, siempre que se conozca la existencia de una clase terapéutica con beneficios demostrados.

A éste se le conoce como análisis de no-inferioridad. La gente debería familiarizarse con esta figura estadística, pues aparecerá con mayor frecuencia en reportes de estudios internacionales.

Un hallazgo significativo en la publicación de Pfeffer y colaboradores[3] fue que los pacientes no se benefician de manera extraordinaria con la adición de ambos medicamentos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y valsartán) en el postinfarto, pero éstos sí son causantes de mayor incidencia de eventos adversos. Como medida de seguridad, no se recomienda su uso de manera conjunta. Asimismo, se ha demostrado que el bloqueo extenso de los receptores AT_1 de la angiotensina II, alcanzado mediante dosis óptimas de valsartán, garantiza la obtención de los mayores beneficios en pacientes tratados con esta monoterapia. En este sentido, losartán no fue capaz de producir mejoría, quizá debido a una dosis inadecuada.

Además de los extensos hallazgos del valsartán en el control de la tensión arterial y de su utilización en pacientes con insuficiencia cardiaca,[6] ahora se emplea en pacientes con postinfarto agudo de miocardio. De acuerdo con la lectura del reporte correspondiente, sus beneficios terapéuticos se pueden demostrar con hallazgos bien controlados.

Aunque ahora la discusión podría entrar en el terreno conceptual fármaco-económico, es decir, la justificación de las prescripciones basada en cuestiones derivadas del costo y de la medicina científico-estadística, aún falta determinar el potencial de la utilización del valsartán en pacientes con factores elevados de riesgo cardiovascular a largo plazo. En junio del 2004 se dieron a conocer los resultados del gran estudio internacional VALUE,[7] luego de su análisis será posible saber si las pruebas de la utilidad del valsartán hacen más que justificable su costo sobre captopril. Mientras tanto, valsartán es ahora el único bloqueador de receptores de angiotensina II con efectos suficientemente comprobados en la terapéutica de la hipertensión, insuficiencia cardiaca y postinfarto de miocardio.

Cuadro 1. Resumen de grandes estudios internacionales que han confirmado variación en la morbilidad y mortalidad de pacientes con postinfarto agudo de miocardio

Medicamento	*Estudio*	*Razón de riesgos de muerte por cualquier causa (RR)*	*Valor de* p	*Disminución del riesgo de mortalidad*
Clopidogrel	CURE[8]	0.7	0.03	-20%
Tirofiban	PRISM[9]	0.25	0.02	-20%
Heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular	ESSENCE,[10] TIMI 11B[11]	0.53	0.05	ND
Estatinas	4S,[12] CARE,[13] LIPID,[14] WOSCOPS,[15] AFCAPS/ TexCAPS,[16] LCAS,[17] LIPS[18]	0.44	0.001	ND
IECAS	MISTRAL,[19] SAVE,[1] AIRE,[19] TRACE[20]	0.75	0.01	-25%
Valsartán	VALIANT[3]	0.75	0.01	-25%

RR: riesgo relativo; ND: no disponible.

La evaluación de los diferentes grupos terapéuticos realizada en pacientes supervivientes a un infarto agudo de miocardio (cuadro 1) indica que la prescripción de medicamentos que favorezcan las características hemodinámicas del miocardio afectado, sin descuidar los parámetros sanguíneos metabólicos de indudable importancia (nivel de lípidos circulantes, estado hemorreológico y de anticoagulación deseable, etc.), debe considerarse en este grupo de pacientes con el fin de mejorar sus posibilidades de vida, en términos de tiempo y calidad.

En un futuro no muy lejano se espera la adición de valsartán al arsenal terapéutico. Éste se recomienda en pacientes con postinfarto agudo de miocardio, posterior a la aprobación de dicha indicación por parte de los organismos reguladores de las indicaciones de los fármacos. El 31 de marzo del 2004, la Secretaría de Salud aprobó el uso de valsartán en pacientes con postinfarto agudo de miocardio en México.

Nota

El Dr. Sánchez Mijangos reporta que actualmente está investigando el valsartán en estudios clínicos patrocinados por Novartis Farmacéutica.

REFERENCIAS

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. N Engl J Med 1992;327:669- 77.
2. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
3. Pfeffer MA, McMurray J, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349:1893-906.
4. Mann DL, Deswal A. Angiotensin- receptor blockade in acute myocardial infarction- a matter of dose. N Engl J Med 2003;349:1963-64.
5. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients alter acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Lancet 2002;360:752-60.
6. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin receptor- blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:1667-75.
7. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt F, Ekmann S, et al. VALUE trial: long- term blood- pressure trends in 13,499 patients with hypertension and high cardiovascular risk. Am J Hypertens 2003;16:544-8.
8. Gerschutz GP, Bhatt DL. The CURE trial: using clopidrogel in acute coronary syndromes without ST- segment elevation. Cleve Clin J Med 2002;69:377-85.
9. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. Lancet 1999;354:1757-62.
10. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodmen S, et al. A comparison of low- molecular- weight heparin with unfractionated heparin for instable coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:447-52.
11. Antmann EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink JL, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/ non Q- wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. Circulation 1999;100:1593-601.
12. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Am J Cardiol 1995; 76:64C-68C.
13. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
14. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57.
15. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
16. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. JAMA 1998;279:1615-22.
17. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ, Jones PH, West S, et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study, LCAS). Am J Cardiol 1997;80:278-86.
18. Serruys PW, Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. JAMA 2002;287:3215-22.
19. Steffenino G, Ardissino D, Baldasseroni S, Chiarella F, Lucci D, Maras P, et al. High-risk myocardial infarction: in- hospital and one- year outcome after primary angioplasty and thrombolisis: a prospective nationwide multicenter study. Ital Heart J 2002;39:443A.
20. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. N Engl J Med 1993;342:821-8.

Med Int Mex 2004; 20: 368-72

Artículo de revisión

Pruebas diagnósticas para hepatitis C

Héctor Eloy Álvarez Martínez,*,** Eduardo Pérez Campos**

RESUMEN

Existen diversas pruebas de laboratorio para el diagnóstico y la vigilancia de la respuesta al tratamiento de la hepatitis C en clínica. Éstas se dividen en las que utilizan métodos inmunológicos para detectar antígenos virales y anticuerpos a los componentes del virus, y las que se basan en el reconocimiento y amplificación del genoma viral. En el presente artículo de revisión se clasificarán las pruebas disponibles en la actualidad, se tratará la metodología y se enfocará su utilidad en los diversos escenarios clínicos.

Palabras clave: hepatitis C, diagnóstico, revisión.

ABSTRACT

There are many laboratory tests for the diagnosis and surveillance of the response to treatment of the hepatitis C in the clinical setting. These laboratory tests can be classified in those that use immunological methods to detect viral antigens and antibodies to viral components, and those that are based in the recognition and amplification of the viral genome. In this review article we will classify the laboratory tests currently available, we will treat their metodology, focusing on their utility in the diverse clinical settings.

Key words: hepatitis C, diagnosis, review.

El agente que origina la hepatitis C es un virus ARN que pertenece a la familia *flaviviridae*. Puede agruparse al menos en seis genotipos (1-6) y más de 50 subtipos que corresponden a las principales ramas de su árbol filogenético, identificados en todo el mundo.[1]

El virus de la hepatitis C (VHC) circula como cuasi especies resultantes de mutaciones acumuladas en el tiempo y existentes al momento de la infección. Es probable que esas mutaciones permitan al virus replicarse en forma eficiente o resistir los mecanismos inmunológicos.[2] En México, el genotipo con la prevalencia más alta, más de 60%, es el 1b.[3]

* Coordinación de enseñanza e investigación. Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, Oax, México.

** Centro de Investigación en Ciencias Médicas y Biológicas, Facultad de Medicina y Cirugía. UABJO, Oaxaca, Oax. México.

Correspondencia: Héctor Eloy Álvarez-Martínez. Emilio Carranza núm. 313. Col. Reforma, CP 68050, Oaxaca, Oax. México. Tel.: (951) 513-8774, fax: (951) 520-0991.
E-mail: heloy_57@yahoo.com.mx

Recibido: febrero, 2004. Aceptado: junio, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

Las pruebas diagnósticas para hepatitis C pueden clasificarse en las que utilizan métodos inmunológicos para detectar antígenos virales y anticuerpos a los componentes del virus de la hepatitis C, y las pruebas que se basan en el reconocimiento y amplificación del genoma viral.

MÉTODOS INMUNOLÓGICOS

Estas pruebas utilizan técnicas inmunoenzimáticas y se usan ampliamente para detectar y, algunas veces cuantificar, anticuerpos específicos en líquidos corporales. En la primera generación de pruebas se utilizó como antígeno una proteína recombinante NS4. En la segunda generación de pruebas se emplearon antígenos de core y proteínas NS3 y NS4. En la tercera generación de pruebas se usa una mezcla de anticuerpos dirigidos contra varios epítopes localizados en el core y las proteínas no estructurales NS3, NS4 y NS5.

Las principales pruebas incluyen: inmunoensayo enzimático e inmunoblot. En el primero, los anticuerpos capturan los antígenos virales (monoclonales, por lo general). Los complejos antígeno-anticuerpo se detectan a través de una reacción colorimétrica. Después de

leerlo en un espectrofotómetro, el resultado se expresa como la relación entre la densidad óptica de la muestra con la de un control.

La especificidad de los inmunoensayos enzimáticos actuales para detectar anticuerpos anti-VHC es mayor del 99%. Su sensibilidad es difícil de determinar por falta de un estándar de oro; sin embargo, la sensibilidad es mayor del 99% en pacientes inmunocompetentes con RNA del virus de la hepatitis C detectable.[4] Las pruebas en pacientes en hemodiálisis y con inmunodeficiencia grave pueden ser negativas, aunque exista replicación viral crónica.[5] Con los inmunoensayos de tercera generación, que agregaron la proteína viral no estructural NS5 como antígeno, además de la reconfiguración del core y proteína NS3, la sensibilidad tiene un rango del 98.8 al 100% en individuos inmunocompetentes,[6] mientras que en inmunocomprometidos varía entre 50 y 95%, dependiendo del grado de inmunosupresión.[7-8] Estos inmunoensayos han acortado el tiempo en que se detecta la seroconversión en dos a tres semanas, en la actualidad constituyen las pruebas de escrutinio más utilizadas para la identificación de la hepatitis C[9] y se recomiendan como prueba de escrutinio para pacientes con enfermedad hepática.[10]

En el inmunoblot se detectan anticuerpos específicos utilizando tiras de nitrocelulosa cubiertas con antígenos virales, en lugar de placas de microtitulación. Estas pruebas utilizan los mismos antígenos contenidos en los inmunoensayos enzimáticos. Las reacciones positivas se distinguen por la aparición de bandas coloreadas en posiciones específicas de la tira y su interpretación puede ser visual o automatizada. El inmunoblot se ha utilizado como prueba confirmatoria para individuos reactivos a anti-VHC identificados mediante inmunoensayo enzimático; sin embargo, por los resultados de las pruebas actuales, con inmunoensayo enzimático con muy alta sensibilidad y especificidad, el inmunoblot se emplea sólo en investigación. En este procedimiento se identifican anticuerpos a C1, C2, E2, NS3, NS4 y NS5.[11,12]

Con respecto a la detección de anticuerpos de la clase IgM al virus de la hepatitis C (anti-VHC IgM), se ha demostrado que estos anticuerpos se encuentran entre 50 y 93% de pacientes con hepatitis C aguda y entre 50 y 70% de pacientes con hepatitis C crónica,[13] por lo que no puede utilizarse como marcador de infección aguda.

Determinación serológica del genotipo viral (serotipificación)

El genotipo del virus de la hepatitis C puede determinarse serológicamente al utilizar anticuerpos específicos a antígenos virales con inmunoensayo enzimático. Los ensayos disponibles (Murex™ HCV Serotyping 1-6 Assay, Murex Diagnostics, Dartford, UK) proporcionan resultados interpretables en casi 90% de los individuos inmunocompetentes con hepatitis C crónica;[14] sin embargo, su sensibilidad es más baja en inmunodeprimidos y pacientes con hemodiálisis[15] y no discrimina entre los subtipos. La concordancia con ensayos moleculares es del 95% y más alta para el genotipo 1 que para otros genotipos.[16]

Detección de antígenos del core del virus de la hepatitis C

Puede realizarse con anticuerpos monoclonales. Diversos estudios han demostrado que la detección del antígeno del core puede lograrse en uno o dos días después de la positividad al RNA del virus de la hepatitis C, durante el periodo de pre-seroconversión.[17,18] En fecha reciente se ha informado de un método automatizado que utiliza luminiscencia para cuantificar el antígeno core de la hepatitis C, con límite de detección de 5.0 fmol/L (se estima que 100 fmol/L de antígeno core VHC equivalen a cerca de 30,000 UI/mL de ARN, por lo que se propone como alternativa para vigilar a los pacientes con hepatitis C.[19]

PRUEBAS DE AMPLIFICACIÓN DEL GENOMA VIRAL

Puesto que el virus de la hepatitis C se replica en niveles relativamente bajos y los genomas virales pueden estar en pequeñas cantidades, el virus no puede detectarse con las técnicas clásicas de hibridización, lo que hace necesario realizar una etapa de amplificación previa a su detección. El propósito de la amplificación es sintetizar gran número de copias del genoma viral (amplicons).

Las técnicas directas utilizan métodos de biología molecular y sirven para detectar y cuantificar genomas virales en líquidos corporales. Estas pruebas incluyen: determinación molecular del genotipo del virus de la hepatitis C (genotipificación).

Genotipificación molecular del virus de la hepatitis C

En la práctica clínica existe consenso general con respecto a que el genotipo viral es uno de los predictores más importantes de la respuesta al tratamiento antiviral.[20] El estándar de oro para la genotipificación es la secuenciación directa de la región NS5B o E1, seguida de alineamiento de secuencias con secuencias de referencia y análisis filogenético.[21]

Existen dos equipos comerciales estandarizados, basados en amplificación por PCR de la región 5' no codificante. Uno se basa en la secuenciación directa de amplicons mediante PCR y su comparación e interpretación es con una base de datos (Trugene™ HCV 5'NC Genotyping kit, Visible Genetics Inc., Toronto, Ontario, Canadá). El otro se basa en hibridización de amplicons mediante PCR en tiras de nitrocelulosa cubierta con sondas de oligonucleótidos específicas de genotipo, seguida por una reacción colorimétrica (INNO-LiPA HCV II, Innogenetics, Ghent, Belgium).[22] Ambos ensayos identifican los seis tipos además de un gran número de subtipos virales. Los errores de tipificación son poco frecuentes, pero los de subtipificación ocurren en 10% de los casos[23] como resultado de la variabilidad de la región 5' no codificante; lo que no tiene consecuencias para la toma de decisiones clínicas, pues éstas dependen de la determinación del tipo viral principalmente. La determinación del genotipo debe realizarse antes de iniciar el tratamiento para adaptarlo al paciente.

Detección cualitativa del RNA del virus de la hepatitis C

Esta prueba no cuantitativa se basa en el principio de amplificación, ya sea mediante PCR o TMA (*transcription-mediated amplification*).[24] Se encuentra disponible en dos presentaciones comerciales: una que es completamente manual (Amplicor HCV v2.0; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA) y otra semiautomatizada (Cobas Amplicor HCV v2.0; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA), en esta última, primero se realiza la extracción manual y después la transcripción y lectura automatizada. En ambos casos, el límite de detección es de 50 UI/mL de RNA del virus de la hepatitis C.

El método manual, basado en TMA (Versant HCV RNA Qualitative assay; Bayer Corp., Tarrytown, NJ), es ligeramente más sensible pues tiene límite de detección de 10 UI/mL.[25] Los dos procedimientos cualitativos tienen especificidad del 98 al 99%.[26]

Cuantificación del virus de la hepatitis C

La concentración de ARN del virus de la hepatitis C puede cuantificarse con técnicas de amplificación de blanco (PCR o TMA) o técnicas de amplificación de señal. Existen dos pruebas comerciales estandarizadas muy utilizadas. Una es la prueba cuantitativa basada en PCR reversa (Amplicor HCV Monitor v2.0 Roche Molecular System), con un nivel de corte de 1,000 copias/mL y la otra es la prueba basada en amplificación de señal (Versant HCV RNA 2.0 Assay Bayer Corporation), con un nivel de corte de 200,000 equivalentes de genoma/mL. Las mediciones como copias o equivalentes de genoma no representan la misma cantidad de ARN del virus de la hepatitis C porque se definieron de manera independiente, para lo que se utilizaron estándares cuantificados de diferente naturaleza, longitud y secuencia. La Organización Mundial de la Salud ha establecido recientemente un estándar internacional para la cuantificación del ARN del virus de la hepatitis C, en el que una unidad internacional (UI) representa cierta cantidad de ARN, más que el número de partículas virales.[27] Para las determinaciones no estandarizadas utilizadas previamente existen factores de conversión a unidades internacionales, que pueden usarse para comparar los resultados (cuadro 1). El nivel de detección más bajo de los ensayos actuales varía de 30 UI/mL (SuperQuant, National Institute, Los Ángeles, CA) a 615 UI/mL (Versant HCV RNA 3.0 Assay, Bayer Corporation), mientras que el más alto varía de 500,000 UI/mL (Amplicor HCV Monitor v2.0 y Cobas Amplicor HCV Monitor, Roche Molecular System) a 7,700,000 UI/mL (Versant HCV RNA 3.0 Assay, Bayer Corporation). Las muestras con contenido superior al límite de detección pueden probarse después de diluirlas al 1/10 ó 1/100 para una cuantificación exacta. La especificidad de este ensayo es del 98 al 99%, de manera independiente del genotipo viral.[28,29] En fecha reciente se han desarrollado técnicas de PCR en tiempo real, cuyo principio es detectar la síntesis de amplicons durante el proceso, más que al final de la PCR.[30] Otras ventajas adicionales de esta técnica son el menor riesgo de contaminación y los rangos más amplios de detección.[31]

En relación con los trabajos recién publicados se concluye lo siguiente:

Cuadro 1. Pruebas y factores de conversión para determinaciones no estandarizadas*

Prueba	*Factor de conversión*
Amplicor TM HCV Monitor v2.0	1 UI/mL = 0.9 copias/mL
Cobas Amplicor HCV MonitorTM v2.0	1UI/mL = 2.7 copias/mL
Versant TM HCV RNA 3.0 Quantitative Assay	1UI/mL = 5.2 copias/mL
LCxTM HCV RNA Quantitative Assay	1 UI/mL = 3.8 copias/mL
SuperQuant	1 UI/mL = 3.4 copias/mL

* Modificado de: Pawlotsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. Clin Liver Dis 2003;7:127-37.

1) Para el diagnóstico de pacientes con hepatitis C en la clínica y en los bancos de sangre puede utilizarse la prueba de ELISA de tercera generación, sin necesidad de realizar la prueba confirmatoria con inmunoblot.

2) Las indicaciones para realizar una prueba cualitativa de RNA del virus de la hepatitis C, o cuantificación de antígeno core con el uso de luminiscencia, son: hepatitis aguda seronegativa, hepatitis crónica seronegativa en pacientes inmunocomprometidos, hepatopatía crónica con varias causas posibles, hepatitis crónica con alaninoaminotransferasas repetidamente normales, para el diagnóstico de hepatitis C en recién nacidos de madres infectadas con el virus y para el diagnóstico de exposición ocupacional al virus.

3) La genotipificación deberá realizarse en todos los pacientes con hepatitis C antes de iniciar el tratamiento, para definir la duración y proporcionar información con respecto a la respuesta.

4) Los pacientes con infección por el genotipo 1 deben realizarse una nueva determinación cuantitativa con la misma prueba a las 12 semanas del inicio del tratamiento, para definir si existe respuesta virológica temprana, detectada por una caída en la concentración de ARN del virus de la hepatitis C de, por lo menos, dos logaritmos o a una concentración indetectable. Esta determinación no es necesaria para los pacientes infectados por los genotipos 2 ó 3.

5) El ARN del virus de la hepatitis C deberá determinarse seis meses después del final del tratamiento (24 semanas para el genotipo 2 y 3 y 48 semanas para el genotipo 1) para valorar si la respuesta virológica es sostenida.

REFERENCIAS

1. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis viral genotypes. Hepatology 1994;19:1321-4.
2. Forns X, Bukh J. The molecular biology of hepatitis C virus: Genotypes and quasispecies. Clin Liver Dis 1999;3:693-716.
3. National Consensus of Hepatitis C. Ann Hepatol 2002;1:148-54.
4. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. J Viral Hepat 2001;8:87-95.
5. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. J Clin Microbiol 2000;38:575-7.
6. Vrielink H, Zaaijer HL, Reesink HW, van der Poel CL, Cuypers HT, Lelie PN. Sensitivity and specificity of three third-generation anti-hepatitis C virus ELISAs. Vox Sang 1995;69:14-17.
7. De Medina M, Hill M, Sullivan HO, Leclerq B, Pennell JP, Jeffers L, et al. Detection of anti-hepatitis C virus antibodies in patients undergoing dialysis by utilizing a hepatitis C virus 3.0 assay: correlation with hepatitis C virus RNA. J Lab Clin Med 1998;132:73-75.
8. Zylberberg H, Pol S. Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. Clin Infect Dis 1996;23:1117-25.
9. Courouce AM, Bouchardeau F, Girault A, Le Marrec N. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. Lancet 1994; 343:853-4.
10. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. Hepatology 2002;36:S3-S20.
11. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? Hepatology 1998;27:1700-2.
12. Stramer SL, Caglioti S, Strong DM. NAT of the United States and Canadian blood supply. Transfusion 2000;40:1165-8.
13. Quiroga JA, Campillo ML, Catillo I, Bartolome J, Porres JC, Carreno V. IgM antibody to hepatitis C virus in acute and chronic hepatitis C. Hepatology 1991;14:38-43.
14. Pawlotsky JM, Prescott L, Simmonds P, Pellet C, Laurent-Puig P, Labonne C, et al. Serological determination of hepatitis C virus genotype: comparison with a standardized genotyping assay. J Clin Microbiol 1997;35:1734-9.
15. Kobayashi M, Chayama K, Arase Y, Tsubota A, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay to detect hepatitis C virus serological groups 1 to 6. J Gastroenterol 1999;34:505-9.
16. Sandres K, Dubois M, Pasquier C, Puel J, Izopet J. Determination of HCV genotype using two antibody assays and genome typing. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:666-9.
17. Courouce AM, Le Marrec N, Bouchardeau F, Razer A, Maniez M, Laperche S, et al. Efficacy of HCV core antigen detection during the pre-seroconversion period. Transfusion 2000;40:1198-202.

18. Icardi G, Ansaldi F, Bruzzone BM, Durando P, Lee S, de Luigi C, et al. Novel approach to reduce the hepatitis C virus (HCV) window period: clinical evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay for the core antigen. J Clin Microbiol 2001;39:3110-4.
19. Saito R, Yokota H, Takahashi E, Mashige F, Yoneyama A, Nakahara K, et al. Performance of an automated system for quantitation of hepatitis C virus core antigen. J Virol Methods 2003;112:93-97.
20. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. Hepatology 2002;36:S121-S127.
21. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. J Hepatol 1999;31(Suppl 1):54-60.
22. Stuyver L, Wyseur A, van Arnhem W, Hernandez F, Maertens G. Second-generation line probe assay for hepatitis C virus genotyping. J Clin Microbiol 1996;34:2259-66.
23. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. Clin Microbiol Rev 2000;13:223-35.
24. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 2002;122:1554-68.
25. Sarrazin C, Teuber G, Kokka R, Rabenau H, Zeuzem S. Detection of residual hepatitis C virus RNA by transcription-mediated amplification in patients with complete virologic response according to polymerase chain reaction-based assays. Hepatology 2000;32:818-23.
26. Pawlotsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. Clin Liver Dis 2003;7:127-37.
27. Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux D. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. Hepatology 2000;32:654-9.
28. Yu ML, Chuang WL, Dai CY, Chen SC, Lin ZY, Hsieh MY, et al. Clinical evaluation of the automated Cobas Amplicor HCV Monitor test version 2.0 for quantifying serum hepatitis C virus RNA and comparison to the Quantiplex HCV version 2.0 test. J Clin Microbiol 2000;38:2933-9.
29. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Le Breton V, Le Guludec G, Castelnau C, Akremi R, et al. A new step toward standarization of serum hepatitis C virus-RNA quantification in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2000;31:726-9.
30. Higuchi R, Fockler C, Dollinger G, Watson R. Kinetic PCR analysis: real-time monitoring of DNA amplification reactions. Biotechnology (NY) 1993;11:1026-30.
31. Enomoto M, Nishiguchi S, Shiomi S, Tanaka M, Fukuda K, Ueda T, et al. Comparison of real-time quantitative polymerase chain reaction with three other assays for quantitation of hepatitis C virus. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:904-9.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.

Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente en nuestras direcciones

www.cmim.org.mx
www.amim.org.mx

Med Int Mex 2004; 20: 373-80

Artículo de opinión

El programa universitario de medicina interna

Víctor H. Olmedo,* Eugenio L. Flamand**

A partir de 1994 y 1995 un nuevo plan de estudios, denominado Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM), diseñado por la División de Posgrado e Investigación y la Subdivisión de Especializaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la UNAM, ha venido a sustituir los planes anteriores de estudios.[1]

El carácter innovador que sustenta la filosofía educativa y la normatividad pedagógica de este plan único estriba, sobre todo, en su estructura y organización académica en torno a las tres funciones profesionales sustantivas del médico, atención médica, investigación y educación.

La filosofía educativa que sostiene, desde el punto de vista normativo, es encontrar las metas, valores, excelencias y principios que deben fomentarse. En relación con la filosofía analítica trata de poner a juicio, analizar y valorar la concepción que se tiene de la educación.

Asimismo, hace hincapié en la conducción de un enfoque metodológico para la enseñanza de la medicina que se centra en la solución de problemas de atención médica, ya sea de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

La metodología educativa propuesta supone una relación bidireccional ininterrumpida entre teoría y práctica, en la cual la búsqueda del conocimiento es una necesidad ante el problema que tiene el paciente.

La relación práctica-teoría-práctica permite al alumno avanzar de manera importante en el dominio de habilidades y destrezas que le serán indispensables en su trabajo de atención médica. El programa necesita verdaderos educadores[2,3] que faciliten los caminos para que los alumnos alcancen sus objetivos, se desea abandonar la enseñanza verbalista y privilegiar las actividades del alumno para la reflexión, el análisis y la explicación de los problemas de salud que enfrenta en su práctica diaria.

En resumen, el programa busca armonizar las expectativas y los propósitos educativos y asistenciales preparando a los alumnos para afrontar los retos del futuro con mayor calidad académica y competitividad profesional.[4]

El programa del curso universitario de medicina interna dura cuatro años y no se requieren estudios previos para iniciar la especialidad.

CARACTERÍSTICAS DE LAS SEDES ACADÉMICAS

Una sede académica de medicina interna debe contar con:

1. Un departamento o jefatura de enseñanza, investigación y desarrollo.
2. Un servicio o departamento de medicina interna con áreas de hospitalización y consulta externa.
3. Servicios de atención médica de segundo y tercer nivel de operación.
4. Instalaciones adecuadas para el desarrollo de actividades educativas grupales, así como suficientes aulas con medios audiovisuales de apoyo.
5. Un centro de documentación e información con los libros básicos actuales de la especialidad, un mínimo de diez revistas de la especialidad, acceso a fuentes de información electrónica y capacidad de reproducción de material didáctico.
6. Recursos humanos y materiales necesarios para el estudio integral de los pacientes.

Las sedes avaladas deben contar con departamentos de:

Asistencia médica

Enseñanza e investigación

* Profesor titular de medicina interna.
** Director de enseñanza, investigación y desarrollo. Hospital Ángeles. Clínica Londres.

Correspondencia: Dr. Eugenio Flamand. Durango 50, col. Roma, México, DF, 06700.
Recibido: junio, 2004. Aceptado: julio, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

Educación médica continua
Psicosociología educativa

También debe contarse con una serie de servicios indispensables para la buena práctica de la medicina interna, como:

Laboratorios de:
- Bioquímica
- Hematología
- Inmunología
- Microbiología
- Banco de sangre

Gabinetes de:
- Radiología e imagenología
- Endoscopía
- Electrodiagnóstico
- Fisiología pulmonar

Servicios de:
- Anatomía patológica (que realice estudios *postmortem* con fines docentes)

COMITÉS

Debe contar con comités de:
- Tejidos
- Morbilidad y mortalidad
- Ética médica
- Investigación
- Infecciones nosocomiales
- Expediente clínico

ROTACIONES

Los residentes de los cursos de medicina interna deben rotar por los siguientes servicios:

Diabetes	Psiquiatría
Nutrición	Geriatría
Cardiología	Dermatología
Hematología	Inmunología
Nefrología	Reumatología
Gastroenterología	Alergia
Neumología	Urgencias
Neurología	Terapia intensiva
Infectología	Endocrinología
Consulta externa de medicina interna	

Dichas rotaciones pueden ser en la misma sede académica avalada por la UNAM o en alguna de las instituciones de salud que funcionan como sedes u hospitales de apoyo.

En el estudio de las enfermedades sindromáticas y nosológicas deben revisarse los siguientes temas:

1. Concepto
2. Origen
3. Formas clínicas
4. Epidemiología
5. Patogenia
6. Anatomía patológica
7. Manifestaciones clínicas
8. Evolución
9. Complicaciones y secuelas
10. Datos de laboratorio y gabinete
11. Diagnóstico diferencial
12. Tratamiento integral
13. Pronóstico
14. Prevención
15. Rehabilitación

El programa universitario contempla tres seminarios:

1. Seminario de atención médica
2. Seminario de investigación
3. Seminario de educación

El seminario de atención médica está formado por 43 unidades didácticas, que se cumplen 19 en el primer año, 17 en el segundo, 15 en el tercero y 9 en el último año del curso:

Primer año

Diabetes mellitus
Malnutrición
Hipertensión arterial
Enfermedades del corazón y de los vasos
Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias
Enfermedades del aparato digestivo I
Enfermedades broncopulmonares I
Enfermedades del sistema nervioso I
Enfermedades psiquiátricas I
Problemas que requieren atención urgente I
Infecciones I
Enfermedades osteoarticulares I

Enfermedades del tejido conectivo I
Enfermedades de la sangre, tejido linfoide y hematopoyético I
Enfermedades de la piel
Enfermedades de los ojos I
Enfermedades de los oídos, nariz y garganta
Enfermedades del aparato genital femenino I
Ética médica

Segundo año

Enfermedades de las glándulas endocrinas I
Aterosclerosis
Enfermedades del corazón y los vasos II
Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias II
Enfermedades del aparato digestivo II
Enfermedades broncopulmonares II
Enfermedades del sistema nervioso II
Enfermedades psiquiátricas II
Problemas que requieren atención urgente II
Infecciones II
Enfermedades osteoarticulares II
Enfermedades del tejido conectivo II
Enfermedades de la sangre, tejido linfoide y hematopoyético I
Enfermedades de la piel II
Enfermedades de los ojos II
Enfermedades de los oídos, la nariz y la garganta II
Enfermedades del aparato genital femenino II
Enfermedades neoplásicas no clasificadas I

Tercer año

Enfermedades de las glándulas endocrinas II
Enfermedades del corazón y los vasos III
Enfermedades de los riñones y de las vías urinarias III
Enfermedades del aparato digestivo III
Enfermedades broncopulmonares III
Enfermedades del sistema nervioso III
Enfermedades psiquiátricas III
Problemas que requieren atención urgente III
Infecciones III
Enfermedades del tejido conectivo III
Enfermedades de la sangre, tejido linfoide y hematopoyético III
Enfermedades de la piel III
Enfermedades de los ojos III
Enfermedades de los oídos, la nariz y la garganta III
Enfermedades del aparato genital femenino II
Enfermedades neoplásicas no clasificadas II

Cuarto año

Enfermedades de las glándulas endocrinas III
Enfermedades del corazón y los vasos IV
Enfermedades del sistema nervioso IV
Enfermedades psiquiátricas IV
Problemas que requieren atención urgente IV
Enfermedades de la sangre, tejido linfoide y hematopoyético IV
Enfermedades de la piel IV
Epidemiología clínica
Geriatría

El trabajo de atención médica incluye práctica clínica que el alumno debe realizar para adquirir procedimientos y destrezas, con responsabilidad creciente, durante los cuatro años del curso.

El seminario de investigación está formado por 21 contenidos temáticos que deben distribuirse entre los cuatro años de la residencia. La evaluación del aprendizaje se enfoca en la estimación de sus logros educativos relativos al dominio de la metodología, las estrategias, los instrumentos y las técnicas de la investigación, así como de su capacidad para valorar los informes de investigación de su especialidad. Culmina con la elaboración de la tesis al final del curso.[5,6]

El seminario de educación está formado por 15 contenidos temáticos que se presentan durante los primeros años de la residencia y que se evalúan en términos de su habilidad para desempeñar actividades educativas de salud con los grupos que lo rodean: pacientes, familiares, enfermeras, estudiantes, residentes de grados inferiores y otros grupos sociales.[7]

PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN

Todo sistema educativo dirigido a los médicos que estudian una especialidad debe incluir un mecanismo eficiente de evaluación del aprendizaje que permita, en forma continua, mantener un control de calidad del residente, los profesores y los programas, de tal forma que se identifiquen los aciertos y los errores para mejorarlos o corregirlos a lo largo del proceso de enseñanza y aprendizaje.[8]

Debe integrarse un sistema de supervisión educativa que analice el comportamiento de las personas y los grupos, observe los objetivos y las metas de cada programa, capacite y motive a los profesores en su función como supervisores y los asesore en la elaboración de sus programas y actividades académicas.[9]

También se corroborará la existencia y vigencia de los instrumentos administrativos de enseñanza indispensables, como:

Plan estratégico maestro
Organigramas
Normas de cada servicio
Programas operativos
Manuales de procedimientos

FUNDAMENTO LEGAL Y REGLAMENTARIO

La Facultad de Medicina de la UNAM realizará evaluaciones periódicas del aprovechamiento escolar mediante pruebas elaboradas por el comité académico y un grupo de profesores de la especialidad correspondiente (exámenes departamentales).

Los profesores deben estimar la capacitación de los estudiantes apreciando los conocimientos y aptitudes adquiridos durante el curso, mediante su participación en las reuniones y su desempeño en los ejercicios prácticos y trabajos obligatorios, así como en los exámenes, dado que entre sus atributos está el de impartir enseñanza y calificar los conocimientos de los alumnos realizando exámenes en las fechas y lugares que fija el consejo técnico respectivo.

Dichos exámenes y pruebas tienen varios objetivos:

1. Que el profesor disponga de elementos para evaluar la eficacia de la enseñanza y el aprendizaje.
2. Que el estudiante conozca el grado de capacitación que ha adquirido.
3. Que mediante las calificaciones obtenidas se pueda dar testimonio de la capacitación del estudiante.

El comité académico de la especialidad efectúa otra forma de evaluación, mediante:

1. Visitas a cada una de las sedes académicas, durante las cuales se llevan a cabo:

1.1. Entrevistas con las autoridades educativas
Jefe de enseñanza
Profesor titular del curso
Profesor(es) adjunto(s) del curso

1.2. Revisión de los documentos básicos del curso, como:
Cédula de la sede
Programa operativo
Manual de organización
Manual de procedimientos
Expedientes personales de los alumnos
Bitácora de cada residente
Resultados de evaluaciones locales

1.3. Visita a las áreas de trabajo:
Urgencias
Consulta externa
Salas de internamiento
Laboratorio clínico
Imagenología
Endoscopía
Anatomía patológica
Banco de sangre

1.4. Entrevistas con los residentes

En ellas se conocen las expectativas, los deseos y las opiniones de los alumnos, así como las quejas y las propuestas que ellos formulan para mejorar los cursos.

1.5. Análisis de los resultados y preparación del informe, que debe enviarse a la subdivisión de especializaciones médicas

2. Exámenes departamentales:

En los últimos cuatro años se han efectuado este tipo de exámenes a cada uno de los residentes de los cursos de medicina interna. Se realizan en las sedes avaladas por la UNAM y han sido útiles para evaluar:

2.1. Las sedes
2.2. Los cursos
2.3. Los programas
2.4. Los profesores
2.5. Los alumnos

Las áreas exploradas en los exámenes departamentales son:

En el primer año
Cardiología y angiología
Nefrología y urología
Infectología

Neurología
Psiquiatría
Gastroenterología
Endocrinología
Urgencias
Neumología
Dermatología
Reumatología
Hematología
Oncología
Oftalmología
Ginecoobstetricia

En el segundo año
Endocrinología
Neurología
Cardiología
Neumología
Urgencias
Angiología
Infectología
Gastroenterología
Oncología
Hematología
Reumatología
Nefrología
Dermatología
Psiquiatría
Oftalmología
Otorrinolaringología

En el tercer año
Psiquiatría
Cardiología
Neurología
Reumatología
Gastroenterología
Infectología
Hematología
Trastornos metabólicos
Neumología
Dermatología
Endocrinología
Urgencias
Oncología
Ginecoobstetricia
Urología
Nefrología

REFLEXIONES SOBRE LA PROPUESTA PEDAGÓGICA

El problema al implantar este nuevo programa es la necesidad de contar con profesores e instructores idóneos, adecuados a este nuevo enfoque metodológico de la enseñanza de las especialidades médicas, porque en este siglo es el profesorado en quien se centra la atención de los problemas y soluciones de la educación de posgrado.[3]

Mientras más preparados estén los docentes, el proceso real de enseñanza será más fácil y tendrá mayor eficacia. Es necesario dar sentido a su formación psicopedagógica al crear y articular un conjunto de conocimientos pedagógicos, sociológicos y psicológicos, porque la práctica docente es compleja, delicada y cambiante.[10]

En el marco de esta innovación educativa existe un cambio radical en el papel del profesor, que orienta su función en lograr el aprendizaje del alumno y no en la enseñanza por sí misma y que emplea una metodología activa de enseñanza centrada en la solución de problemas,[11] lo cual lo convierte en fomentador de análisis, inductor de cambios, activador de búsqueda, motivador y facilitador de experiencias, suscitador de discusión y crítica, generador de hipótesis, planteador de problemas y alternativas, es decir, promotor y dinamizador de cultura médica.[12]

En contraparte, la responsabilidad de su nueva función será ante un grupo de alumnos que analiza, crea, transforma la realidad, organiza y estructura conocimientos en un sistema personal y dinámico, un grupo que, a su vez, eligirá y optará autónomamente como sujeto que es del proceso educativo.

En esta nueva manera de abordar la enseñanza de la medicina, los profesores e instructores se transformarán de simples transmisores de conocimientos en verdaderos educadores que ofrecen y facilitan una estrategia, un camino y un método para que los alumnos trabajen y alcancen sus objetivos, tanto en conocimientos como en habilidades y destrezas, pero sobre todo en actitudes.

Esto porque se ha olvidado que en la práctica de la medicina y, en general, en la atención de un paciente

enfermo lo más importante es la actitud que se asume cuando se está frente a él y cuando se le trata de ayudar a resolver sus problemas.

El proceso de enseñanza-aprendizaje es una actividad consciente y voluntaria, cuyo objetivo primordial es la obtención de conocimientos; por lo tanto, es una tarea que, para evitar posibles fracasos, debe planearse de acuerdo con métodos y técnicas que funcionen con base en procedimientos y actos específicos.[13]

Por lo general, se acepta que el maestro enseña y el alumno aprende; sin embargo, el proceso es mucho más complejo, en él intervienen variables tan importantes como el carácter de los alumnos, el material por aprender, los programas, los métodos pedagógicos, las estrategias de enseñanza, los objetivos, los resultados y los procedimientos de evaluación.

Todas esas variables contribuyen para llegar al resultado propuesto, pero las más importantes son el maestro y el alumno, quienes de manera directa son los responsables del éxito o fracaso de la tarea. El maestro es el que más conoce la ciencia o materia de enseñanza, pero el alumno no es del todo ignorante, porque ni el maestro sabe todo lo que tiene que enseñar ni el alumno es un perfecto ayuno de conocimientos. El suponer que al principio del proceso de enseñanza-aprendizaje el maestro lo sabe todo y el alumno no sabe nada es ignorar el carácter práctico, social e histórico del hombre y del conocimiento.

El maestro y el alumno son productos de la práctica y como seres humanos están llenos de historia, es decir, nadie es absolutamente sabio ni ignorante.

El conocimiento es producto de la transformación que el sujeto cognoscente lleva a cabo sobre la realidad que conoce. No es el objeto de conocimiento el que actúa sobre un sujeto cognoscente pasivo, es éste el que obra sobre aquel y de acuerdo con la intensidad de la acción es la profundidad del conocimiento que se obtiene.

Para que el aprendizaje tenga mayor significado debe aceptarse que el maestro es el que domina la materia objeto del proceso, pero no debe administrar al alumno las verdades establecidas. Lo mejor es que le enseñe las estrategias, los métodos y las técnicas de investigación para que el educando, por medio de su propia pesquisa o investigación, llegue a los conocimientos científicos que necesita.

En el proceso de enseñanza-aprendizaje los alumnos deben poner en práctica las tres fases de la investigación científica, la búsqueda o pesquisa, la sistematización y la exposición o difusión, ejercitando la última en sus dos clásicas modalidades, por medio de trabajos escritos y exposiciones orales.

El pacto debe asumirse de forma libre y consciente para que ambos, maestro y alumno, contraigan primero un compromiso al inicio del curso y después asuman su responsabilidad ante los resultados.

Es recomendable que antes de comenzar las tareas el alumno conozca el contenido del programa, la utilidad de los conocimientos del temario, la forma en que va a trabajar y los criterios con los que se le evaluará.

En resumen, se considera que las habilidades críticas de un maestro deben ser:[14]

1. Conocer detallada y profundamente a sus alumnos
2. Establecer de manera clara los objetivos que desean alcanzarse
3. Clarificar las expectativas de la escuela y del alumno
4. Mantener siempre un clima de apoyo
5. Sustituir la censura por la crítica constructiva
6. Eliminar, en sus intervenciones, los términos:
   debería…
   haría mejor en…
   no tendría que…
7. Aplicar:
   ¿qué piensa de este plan?
   ¿desea intentarlo?
8. Valorar y observar el trabajo de todos y cada uno de los alumnos a su cargo
   Los planes de trabajo
   La evolución de los pacientes
   Las notas en los expedientes
9. Permitir que los alumnos practiquen la autoevaluación

De la misma manera, las características fundamentales del maestro requeridas son:[15]

Credibilidad, al ser una persona destacada, muy profesional, servir como modelo creíble para sus alumnos y ser un arquetipo al que deseen imitar.

Paciencia, al escuchar y apoyar a sus alumnos, perdonando sus errores, permitiéndoles y ayudándoles a madurar.

Flexibilidad, al aceptar otras alternativas, permitiéndoles disentir con razones, y al fomentar la creatividad

de sus alumnos y motivándolos, sin imponer sus propias ideas.

Dotes de apoyo, que los alumnos sientan que está de su parte, que respeta sus aportaciones y colabora en sus planes.

Con este mismo fin, es decir, buscando las características de los maestros que trascienden puede hacerse un ejercicio muy simple: ¿a cuál o a cuáles maestros que se han conocido se recuerda con satisfacción?[16]

La respuesta es muy sencilla, ellos reúnen una serie de características que los hace especiales:

1. Nos trataron como seres humanos, con respeto, con tolerancia, nos escucharon y motivaron, nunca nos humillaron y siempre nos apoyaron.
2. Nos enseñaron todo lo que sabían.
3. Cumplían con su trabajo.
4. Nos ayudaban cuando estábamos en problemas.
5. Sus principios éticos no permitían dudas.

Como en toda actividad humana, en el proceso de enseñanza-aprendizaje el trabajo individual y aislado es infecundo frente al colectivo, la colaboración es infinitamente superior a la competencia individual.[17]

Por ende, en un curso que no se limita a la simple difusión de información debe ponerse en práctica la cooperación y las ventajas del trabajo colectivo, tomando éste como la coordinación de esfuerzos individuales y equitativos que conducen al beneficio justo de los participantes.

El programa es útil si se aplica de manera correcta y para eso es indispensable preparar cuidadosamente a los maestros, principales responsable de que este nuevo enfoque logre los resultados esperados.[18]

CONCLUSIONES

1. La propuesta del Plan Único de Especializaciones Médicas es la enseñanza de la medicina interna basada en la solución de problemas.

2. Los alumnos que cursan la residencia en medicina interna deben adquirir conocimientos, hábitos, habilidades, destrezas, actitudes y capacidades para razonar de forma crítica y reflexiva ante los problemas a los que se enfrentan.

3. El objetivo final es que los alumnos tengan la capacidad de pensar para tomar decisiones inteligentes.

4. Es necesario contar con profesores e instructores idóneos, adecuados a este nuevo enfoque metodológico de la enseñanza de la medicina interna.

5. Mientras mejor preparados estén los docentes, el proceso real de enseñanza será más fácil y tendrá mayor eficacia.

6. Dado que el trabajo individual y aislado es infecundo frente al trabajo colectivo, debe ponerse en práctica la cooperación y las ventajas de trabajar en equipo.

REFERENCIAS

1. UNAM. Facultad de Medicina. Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM). Plan de estudios. 3ª ed. México: División de Estudios de Posgrado e Investigación, 2003.
2. Hernández F, Sancho JM. Un nuevo profesorado para un nuevo contexto educativo. En: Para enseñar no basta con saber la asignatura. Barcelona: Paidós, 1991;pp:19-34.
3. Flamand EL. Los maestros que necesitamos. Rev Fac Med UNAM 2002;45:4-5.
4. Bouhuijs PAJ, Schmidt HG, van Berkel HJM. Problem-based learning as an educational strategy. Maastricht: Network Publication, 1993.
5. Programa de estudios del Seminario de Investigación. En: UNAM. Facultad de Medicina. Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM). Plan de estudios. 3ª ed. México: División de Estudios de Posgrado e Investigación, 2003;pp:47-49.
6. Stenhouse ID. La investigación como base de la enseñanza. Madrid: Morata, 1987.
7. Programa de estudios del Seminario de Educación. En: UNAM. Facultad de Medicina. Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM). Plan de estudios. 3ª ed. México: División de Estudios de Posgrado e Investigación, 2003;pp:54-55.
8. Rippey RM. The evaluation of teaching in medical schools. New York: Springer, 1980.
9. La Fourcade PD. Planeamiento, conducción y evaluación de la enseñanza superior. Buenos Aires: Kapeluz, 1977.
10. Bigge ML, Hunt MP. Bases psicológicas de la educación. México: Trillas, 1970.
11. Martínez-Viniegra NI, Cravioto-Melo A. El aprendizaje basado en problemas. Rev Fac Med UNAM 2002;45:185-6.
12. Flamand EL. La integración docente asistencial y de investigación. Med Int Mex 2003;19(3):175-8.
13. Douglas KC, et al. A practical guide to clinical teaching in medicine. New York: Springer, 1980.
14. Clarck CM, Peterson PL. Procesos de pensamiento de los docentes. En: Wittrock MC. La investigación de la enseñanza III. Profesores y alumnos. Barcelona: Paidós, 1989;pp:443-539.
15. Díaz-Barriga AF, Hernández RG. La función mediadora del docente y la intervención educativa. En: Estrategias docentes para un aprendizaje significativo. Una interpretación constructivista. México: McGraw-Hill Interamericana,

1998;pp:1-12.
16. Flamand EL, Arellano-Mejía JP. Motivación para aprender. Med Int Mex 2002;18:200-1.
17. Frankena WK. La filosofía de la educación y sus problemas. En: 3 filosofías de la educación en la historia. Aristóteles, Kant, Dewey. México: UTEHA, 1968;pp:1-26.
18. Jones BF, Sullivan Palincsar A, Ogle D, Carr E. Enseñanza estratégica: un enfoque cognitivo. En: Estrategias para enseñar a aprender. Un enfoque cognitivo para todas las áreas y niveles. Buenos Aires: Aique, 1995;pp:57-95.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Estimados colegiados:

Informamos a ustedes que a partir de estas fechas el Colegio de Medicina Interna cuenta con un despacho de asesoría contable (**Villaguirre García y Asociados, S.C.**) y de asesoría jurídica (**Solución Integral Empresarial**), servicios que se hacen extensivos a todos ustedes como socios de este Colegio.

Villaguirre García y Asociados, S.C.
Informes:
CP Eduardo García Guzmán
CP Lorena Aguirre
CP José Manuel Villa
CP Antolin Cruz

Tels.: 5664-0130
E-mail: villaaguirregarcia@axtel.net

Esta asesoría será sin costo alguno para ustedes, de requerir la participación del profesional, el costo será siempre menor al importe ordinario.

Solución Integral Empresarial

Servicios jurídicos:
Laboral (todo tipo de demandas o emplazamientos).
Civil (representación de diversos tribunales, revisión de contratos, obligaciones en general).
Mercantil (cartera vencida, cobranzas en general, judicial o extrajudicial).
Administrativo (todo tipo de revisión o verificación de empresas, multas impuestas o cobros indebidos).
Penal (asesoría y atención en toda averiguación previa y representación en juicios penales ante juzgados).
Arrendamiento (elaboración y revisión de contratos de arrendamiento y representación en juzgados).
Familiar (cualquier problema familiar, divorcios, intestados, pensiones alimenticias, etc.).

Esta asesoría será sin costo alguno para ustedes, de requerir la participación del profesional en trámite o litigio, el costo será siempre menor al 50% del importe ordinario.

Este servicio estará disponible las 24 horas del día los 365 días del año, de requerirse, ofrecemos asistencia inmediata por el profesionista.

Informes :
Lic. David López Moreno
Tel.: 10421948, cel.: 044-55-1279-1857.
Nextel: ID 54363*12
E-mail: dlmius@terra.com.mx

Med Int Mex 2004; 20: 381-2

Artículo de opinión

Homenaje a un estetoscopio en retiro

José Luis Sandoval Gutiérrez*

Laennec inventó el estetoscopio en el siglo XIX[1] para la auscultación de los ruidos de la caja torácica. Por lo general, este aparato ha identificado a los médicos, aunque existen especialidades que no lo utilizan en su formación, como la radiología, patología, medicina nuclear, oftalmología, etc. Es común que entre los primeros aditamentos que el nuevo estudiante de medicina compra (bata blanca) se encuentre este instrumento. Todos recordamos la forma en que adquirimos nuestro primer estetoscopio, en mi caso, mi hermano fue quien me lo regaló cuando me encontraba en preparatoria. Lo compró en un tianguis de segunda mano porque ya sabía mis intenciones de ingresar a la facultad. Este instrumento fue de gran utilidad durante mis primeras clases de propedéutica médica; con él aprendí a tomar la tensión arterial, a medir la frecuencia cardiaca, a auscultar los diferentes ruidos del corazón y los ruidos respiratorios normales y anormales. En el acto académico de graduación como médico general, previo al internado rotatorio de pregrado, el padrino de generación nos regaló un estetoscopio de una marca muy reconocida, éste era de color azul y tenía una manguera más larga. Con esta nueva adquisición abandoné, sin los honores correspondientes, mi primer y viejo estetoscopio en el baúl de los recuerdos. Este nuevo estetoscopio azul me sirvió durante el internado rotatorio de pregrado, servicio social y los cuatro años de residencia de medicina interna. Lo utilicé los primeros meses de mi segunda especialidad (medicina crítica); después, la epidemia de robos de estetoscopios a mis colegas hizo que fuera más previsor y lo sustituyera por uno modesto. Éste no costaba mucho y tampoco tenía un gran valor sentimental, ya que me lo había ganado en una carrera deportiva hospitalaria en donde llegué en segundo lugar del grupo médico. Este estetoscopio de color negro con olivas blancas y tubos plateados fue mi fiel acompañante durante las guardias, desvelos y grandes desafíos médicos. En varios pacientes me indicó el abordaje diagnóstico a seguir, me ayudó en el diagnóstico diferencial de diversas enfermedades, me auxilió en la detección de varias crisis hipertensivas, arritmias cardiacas, neumonías, crisis asmáticas, derrames pleurales, obstrucciones intestinales, entre otros.

Debido a que no era uno de los estetoscopios de moda, nadie se molestó en robármelo. Al que se lo prestaba siempre me lo regresaba; si alguna vez lo olvidaba colgado en una bata o en otro lugar, regresaba al otro día desesperado a buscarlo y siempre estaba ahí, esperándome; me recordaba lo distraídos y atareados que somos los médicos.

En una guardia de fin de semana, me llamaron a urgencias por la mañana para valorar a un paciente de pabellón, en quien después de varias micronebulizaciones, el broncoespasmo no respondía. Llegué de inmediato, pegué el estetoscopio a la pared torácica del paciente senil y escuché varios estertores húmedos. Debido al antecedente de enfermedad vascular cerebral, identifiqué que no sólo se trataba de hiperreactividad bronquial, sino que además había acumulación de secreciones bronquiales. Cuando éstas se aspiraron y se obtuvieron restos alimenticios, se pudo corroborar la broncoaspiración; al colocar de nuevo el estetoscopio para confirmar la adecuada higiene bronquial después del lavado, noté que el asa que unía los tubos de mi estetoscopio se había roto dejando así inutilizado a mi amigo.

Empecé a reflexionar lo mucho que me ayudó en mi formación de los últimos cuatro años, nunca me aban-

* Médico certificado por los Consejos de Medicina Interna y Medicina Crítica.

Correspondencia: Dr. José Luis Sandoval Gutiérrez. Insurgentes Sur 377, col. Hipódromo Condesa, CP 06170, México, DF. E-mail: sandovaljose@hotmail.com
Recibido: mayo, 2004. Aceptado: junio, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

donó y siempre me enseñó. Exploró junto conmigo a más de 10,000 pacientes y trabajó hasta donde pudo, hasta el último día.

Bien dice el refrán popular: "nadie sabe lo que tiene hasta que lo ve perdido".

Ese día el estetoscopio se lesionó y no iba a servir más. Mi fiel amigo me abandonó, ya no estará más en las futuras batallas médicas, pero sus enseñanzas quedarán siempre en mí. A diferencia del pasado, éste no irá al baúl de los recuerdos y de los objetos olvidados. Guardará un lugar especial en mi biblioteca y en mi corazón.

¡Mi estetoscopio ha muerto!

Le rindo un humilde homenaje desde el fondo de mi alma.

Réquiem por un estetoscopio.

REFERENCIA

1. Surós BJ. Semiología médica y técnica exploratoria. 7ª ed. Barcelona: Salvat, 1991;pp:62-65.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Se les recuerda a todos los colegiados que es necesario que envíen copia de la cédula de especialista en Medicina Interna.
Así mismo, se informa que es necesario enviar al Colegio la documentación necesaria para cubrir el requisito de acción social (servicio social) anualmente a cada uno de los colegiados.
Esto se puede realizar enviando copia de cualquiera de los siguientes documentos:

Carta comprobatoria de actividad laboral de trabajo de cualquier institución de salud.
Carta de docencia de especialización.
Conferencista de cursos propios o avalados por el CMIM.

Med Int Mex 2004; 20: 383-4

Artículo de opinión

Algo triste para contar

LA ANALOGÍA

Mirar el cielo amplio y despejado desde lo alto de una montaña, sentir el aire y el sol en tu cara, ver la inmensidad de las cosas, tan diminutas y manejables, da la sensación agradable de tener el dominio total de la naturaleza y sentirse dueño de un todo del cual formamos parte. Es ésta una experiencia análoga a la del novato egresado de una capacitación de alguna especialidad médica, quien ve en su futuro el advenimiento de mejoría económica, prestigio ante la sociedad a donde pertenece y, en conclusión, tener estatus ante la élite profesional, ante la sociedad misma, obteniendo así un dominio amplio de su profesión. No obstante, no considera, dentro de su diccionario personal, la palabra *vulnerabilidad.*

LA PARADOJA

Inicia el camino que se ha trazado el galeno. Algunas veces el sendero es duro y escabroso, el ir y venir es constante en el estira y afloja de la díada médico-paciente, pero finalmente el éxito llegará con nombres y características diferentes (dinero, satisfacción personal, agradecimientos, felicitaciones, bienestar familiar, etc.).

El tiempo pasa, su tiempo pasa, el médico se llena de experiencia y los éxitos, algunas veces llenos de virtudes, llegarán a convertirse en excesos y éstos, en conjunto con el deterioro natural de su organismo, necesariamente convergirán en la morbosidad y pronto se encontrará en el lado contrario al cual ha sido adiestrado para servir, es decir, pasa de ser prestador de servicio a *cliente.*

EL CLIENTE INCÓMODO

Dotado ya con el empirismo que da la pragmática y con la mentalidad del que labora en el ámbito de la medicina social, con capacidad de análisis y síntesis para formular diagnósticos integrales en forma vertiginosa, ahora le toca a él tener paciencia y someterse a las sugerencias de su médico tratante. El papel que juega en la nueva puesta en escena le queda pequeño, su ego está lastimado, su agnosticismo se tambalea y si es presa de la fe, en la divinidad, ésta se acrecienta, se siente algunas veces relegado, humillado, infravalorado, incomprendido, sufre y tiene miedo a perder lo único que realmente tiene valor: *la vida.*

LAS VENTAJAS Y DESVENTAJAS

El sufrimiento del médico, como paciente, es la base de su comprensión del papel de ser cliente. El padecer una enfermedad crónica y llevadera le hará ver la extensión del horizonte por el cual deambula su compañero de dualidad, algunas veces sin esperanza, y posiblemente esto lo hará mejor médico, al dar mejor calidad de servicio. Por otro lado, si la enfermedad llegase a ser mortal a corto plazo, el médico jamás aceptará su derrota ante la vida ni pasará de los primeros pasos de la evolución psicológica de todo enfermo hacia la aceptación, lo cual redundará en la obstinación de querer seguir siendo, sabiendo que no será ya más. Hasta el final de sus días, y algunas veces hasta el último momento, será el médico de otros y de sí mismo, sintiendo en carne propia lo que muchas veces experimentó en carne ajena y que algunas veces mal comprendió.

LA REFLEXIÓN EN AFORISMOS

- El médico es un humano más, tan vulnerable como cualquier otro.
- El médico comprende el dolor ajeno cuando lo padece.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

• El médico deja de ser médico hasta el último suspiro.

• La paradoja más temida del médico es pasar de médico a paciente.

• El médico siempre debe tener presente el concepto de discreción, respeto y bondad, sustentado en el juicio clínico.

... a la memoria de mi amigo el Dr. Edmundo René Chávez Pérez, buen compañero y excelente amigo que tuvo que marcharse tempranamente el 7 de febrero del 2000.

...Descanse en paz...
Tu amigo,
Dr. Carlos Gerardo Esquivel Molina
25 de mayo del 2001.

Med Int Mex 2004; 20: 385-91

Caso clínico

Enfermedad de Castleman en la variedad multicéntrica: revisión de la bibliografía basada en un caso

Nancy X. Ramírez,* Gustavo Rocha,** Salvador Silva,*** Asisclo Villagómez,** Salvador Ibarra*

RESUMEN

La enfermedad de Castleman (EC) pertenece a un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos de causa desconocida. Se han descrito dos subtipos clínicos: la forma localizada y multicéntrica, y tres variantes histopatológicas: hialinovascular, plasmocelular y mixta. La variedad multicéntrica es una alteración linfoproliferativa sistémica y, en ocasiones, mortal. Se distingue por linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y síntomas constitucionales. Se han propuesto muchos orígenes como hamartomas, estados de inmunocompromiso, inflamación o infección crónica y procesos autoinmunes. El tratamiento de la forma localizada puede ser la resección quirúrgica completa. En la forma multicéntrica se ha administrado tratamiento con esteroides y quimioterapia; se han reportado efectos benéficos parciales, aunque también hay mayor riesgo de infecciones graves.
Palabras clave: enfermedad de Castleman, tratamiento.

ABSTRACT

Castleman's disease belongs to a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders of unknown cause. Two clinical subtypes have been described: the localized form and multicenter form, along with three histopathological variants: hyaline-vascular, plasma-cell and mixed variety. Multicenter variety is an occasionally fatal systemic lymphoproliferative disorder. It is characterized by generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and constitutional symptoms. Several origins have been proposed, such as hamartomas, immunocompromised states, inflammation or chronic infection, as well as autoimmune processes. Treatment of localized form may be the complete surgical resection. Therapy of multicenter form with steroids and chemotherapy has been given and has reported partial beneficial effects, although there are also higher risks of severe infection.
Key words: Castleman's disease, treatment.

Se comunica el caso de una mujer de 23 años de edad que fue hospitalizada por un padecimiento de dos años de evolución, caracterizado por fiebre continua de hasta 38°C, pérdida de peso de aproximadamente 15 kg, mialgias, artralgias e importante ataque al estado general. Dos meses previos a su ingreso, manifestó tos productiva en accesos y disnea de pequeños a medianos esfuerzos. Al momento del ingreso se encontraba pálida, caquéctica, con adenomegalias en la cadena cervical anterior y posterior, submaxilar, axilar e inguinal de consistencia dura, adheridos a planos profundos (algunos de incluso 4 cm de diámetro) no dolorosos. Además se integraba síndrome de condensación en la base pulmonar derecha; en el abdomen con hepatomegalia y hepatodinia, con leve crecimiento esplénico. Tenía anemia, leucocitosis con linfopenia, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia e incremento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). La radiografía de tórax registró derrame pleural derecho e infiltrado alveolar basal derecho. En la tomografía de tórax se observó derrame pleural derecho; no se apreciaron ganglios mediastinales ni masas ocupativas. La tomografía de abdomen mostraba hepatomegalia y esplenomegalia, adenopatías periaórticas de menos de 10 mm de diámetro. Se practicó AMO, el cual se reportó normal. Se realizó biopsia del ganglio cervical anterior que concluyó la hiperplasia angiofolicular de ganglios

* Departamento de medicina interna.
** Departamento de medicina crítica
*** Departamento de hematología.
Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, México, DF, México.

Correspondencia: Dra. Nancy X. Ramírez. Departamento de medicina interna, Hospital Regional 1° de Octubre. Av. Instituto Politécnico Nacional núm. 1669, col. Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF.
Recibido: julio, 2004. Aceptado: agosto, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

linfáticos con variedad hialinovascular. Se dio manejo con esquema de quimioterapia a base de vincristina, epirrubicina, ciclofosfamida y dexametasona, así como antibioticoterapia de amplio espectro. La paciente toleró el primer ciclo de manera regular; tuvo reducción del tamaño ganglionar al 50%; cedió la fiebre y la hepatomegalia por algunos días, y se volvieron a establecer los síntomas. Cuando sus condiciones lo permitieron, se dio un segundo ciclo de quimioterapia; sin embargo, después cursó con fiebre persistente, dolor abdominal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática e insuficiencia respiratoria aguda. Ameritó ventilación mecánica y concluyó en disfunción orgánica múltiple que condujo a paro cardiaco y muerte clínica irreversible.

DISCUSIÓN

El trastorno linfoproliferativo atípico, comúnmente denominado enfermedad de Castleman, se describió por primera vez en 1956.[1] A este síndrome también se le llama hiperplasia de los nódulos linfáticos gigantes, hiperplasia anigiofolicular, linfoma benigno de los ganglios linfáticos, síndrome de hiper-interleucina 6, entre otros. Es un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos de causa desconocida. Se describen tres tipos histopatológicos: el hialinovascular (90%), el plasmocelular (9%) y el mixto (1%).[2] Este trastorno se ha relacionado con enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, pénfigo, miositis, síndrome de Sjögren), estados de inmunocompromiso (SIDA, infecciones por herpes virus tipo 8) y neoplasias hematológicas (linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi).[3-9] Las manifestaciones clínicas varían desde una masa localizada a alteraciones sistémicas con adenopatías generalizadas, fiebre, manifestaciones autoinmunes e infecciones recurrentes. La enfermedad puede remitir, ser crónica, no progresar o ser mortal.[3,4,7] La distribución por edad varía de acuerdo con el tipo. La forma localizada se ha diagnosticado en pacientes de 5 a 80 años de edad, pero es más común en la cuarta y quinta décadas de la vida. Sin embargo, se ha reportado incidencia del 50% en la población pediátrica sin que predomine algún sexo.[5] Por lo general, la forma multicéntrica se manifiesta en pacientes mayores, y es más frecuente en los hombres que en las mujeres con una relación de 2.5:1. La enfermedad puede ser localizada o sistémica. Es común que la forma localizada se considere benigna y curable con la resección quirúrgica.[4,10,11] En 70% de los casos, se localiza en el mediastino y en menos del 10% en el espacio retroperitoneal; cabe señalar que estos porcentajes difieren de una serie a otra de manera poco significativa. Por el contrario, la enfermedad multicéntrica es sistémica y la mayor parte de las veces de curso mortal; se relaciona con complicaciones infecciosas, riesgo de linfoma maligno y sarcoma de Kaposi. Los síntomas sistémicos que se observan en la mayoría de los pacientes son fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Los hallazgos físicos son linfadenopatía periférica en 100%, adenopatía abdominal en 53%, mediastinal en 47%, esplenomegalia en 79%, hepatomegalia en 63%, edema y derrame pleural en 48% y rash cutáneo (figura 1).[4,7] Los hallazgos bioquímicos son anemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular y deshidrogenasa láctica, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia policlonal. Con frecuencia se ven citopenias autoinmunes graves y datos de lesión glomerular como proteinuria e insuficiencia renal.

PATOLOGÍA

El diagnóstico histológico de la enfermedad de Castleman se divide en tres subtipos. El hialinovascular (90%) que incluye un centro germinal hipercelular, con expansión concéntrica paradójica en la zona del manto y un patrón en piel de cebolla. Un vaso único que, por lo general, se extiende desde el centro germinal. Alrededor de los vasos se observa material eosinofílico o hialinización en cantidad variable, la vascularidad está incrementada en las regiones interfoliculares (figuras 2 y 3). La variedad plasmocelular (9%) está compuesta por extensa proliferación de células plasmáticas en las regiones interfoliculares con folículos activos (figura 4). En la variedad mixta (1%) no hay predominio de ninguna de las dos formas histológicas. Estudios de clonalidad en la enfermedad de Castleman han mostrado que la mayoría de los pacientes tiene un proceso linfoproliferativo policlonal. El hallazgo de monoclonalidad representa la transformación a linfoma maligno.[4,7] El diagnóstico de la variedad plasmocelular es histológico y por inmunofenotipo, se encuentran

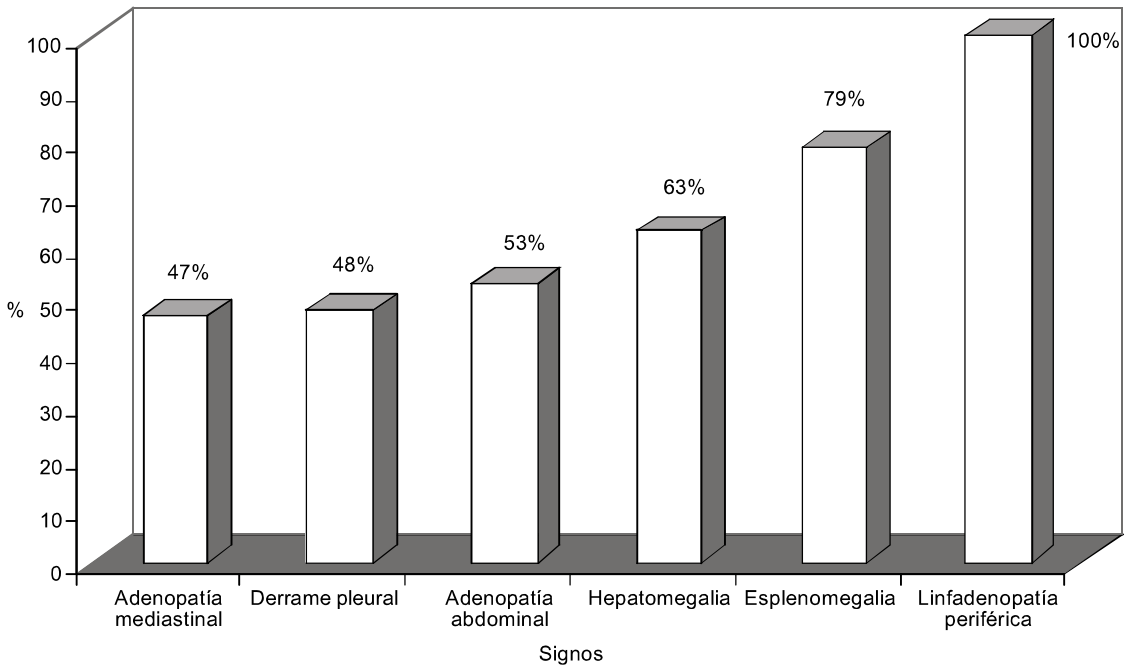

Figura 1. Signos físicos de la enfermedad de Castleman: porcentaje de aparición de los principales signos que se muestran en los reportes publicados para ambas variedades de la enfermedad.

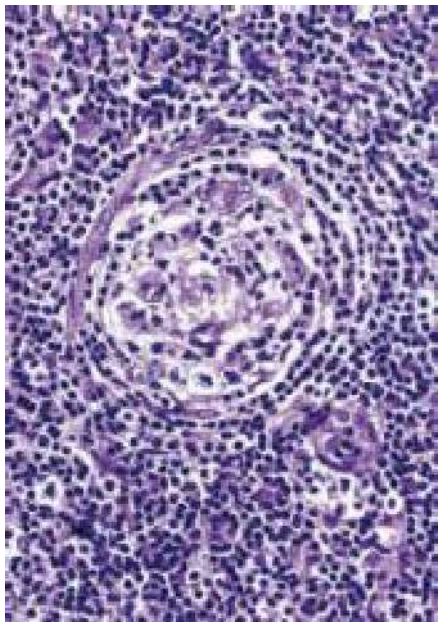

Figura 2. Enfermedad de Castleman en la variedad hialinovascular: se aprecian células dendríticas foliculares que forman un centro germinal aberrante con mitosis hipercelular. Hialinización vascular (venular) en las áreas interfoliculares.

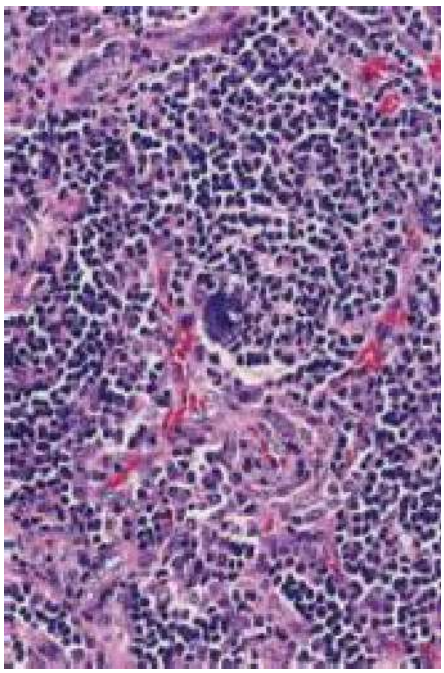

Figura 3. Enfermedad de Castleman en la variedad hialinovascular: se aprecia proliferación vascular hipercromática con infiltrado linfocitario.

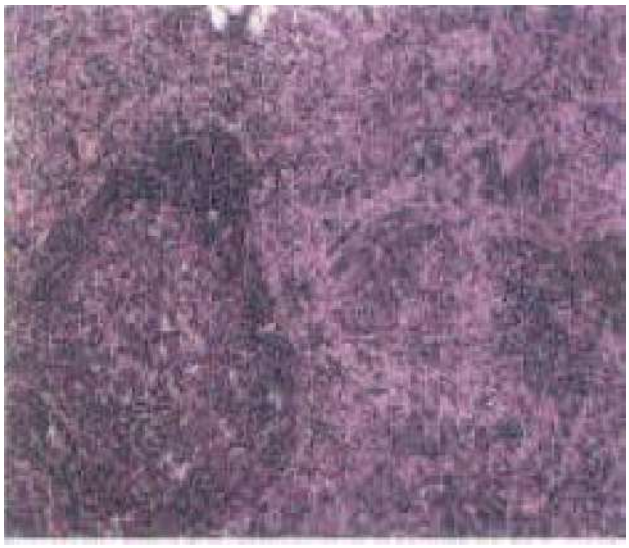

Figura 4. Enfermedad de Castleman en la variedad plasmocelular: se aprecia hiperplasia linfoide angiofolicular atípica con plasmocitosis interfolicular.

linfocitos aberrantes tipo B (Ki-B3 negativo) rodeados de células reticulares de los folículos polipoides y displasia; con frecuencia la variedad hialinovascular manifiesta involución en los centros germinales.[7]

ORIGEN

Se desconoce el origen de la enfermedad de Castleman. Las hipótesis para su manifestación incluyen infección, inflamación crónica, hamartomas, estados de inmunocompromiso, autoinmunidad y alteraciones en la regulación de citocinas que causan linfoproliferación.[4,7] La citocina IL-6 parece ser el origen de la progresión de la enfermedad de Castleman. Se ha demostrado aumento en la expresión del gen que codifica la IL-6 (esto causa producción incrementada de IL-6 humana) y también de la transducción retroviral en ratones experimentales, en los cuales se han reproducido los síntomas y hallazgos histológicos.

Se ha visto que los anticuerpos contra el receptor de IL-6 pueden disminuir los síntomas de la enfermedad.[7,12] Ésta también se relaciona con la infección por el virus del herpes humano-8 (VHH-8, herpes virus relacionado con sarcoma de Kaposi) en su forma multicéntrica y con la infección por VIH en 25% de los casos; sin embargo, es poco frecuente en los subtipos más comunes. Un homólogo viral de la IL-6 (KSHB/VHH-8-vIL6) muestra diversas actividades biológicas de la misma. Se considera que los pacientes con SIDA relacionado con la enfermedad de Castleman sufren un nuevo tipo de trastorno linfoproliferativo, el cual coexiste con las células plasmocitoides KSHV/VHH-8 en la zona del manto de los órganos linfoides.[3,4,9,13,14] Existen estudios moleculares y fenotípicos que sugieren que estas células derivan de las células pre-B, las cuales no tienen expresión de gammainmunoglobulina y pueden formar depósitos en la zona del manto y en la zona interfolicular. Estos microlinfomas son policlonales y, en menor proporción, monoclonales. Así, el KSVH/VHH-8 puede infectar células pre-B IgM y propiciar que éstas se diferencien en plasmacitos sin recibir la maduración en el centro germinal linfático. La IL-6 se produce en células VHS/VHH-8 de lesiones de la enfermedad de Castleman y participa en la diferenciación de las células plasmáticas. Estos microlinfomas pueden evolucionar o ser controlados por el sistema inmunitario. Sin embargo, el VHH-8 no se observa en series pequeñas de casos de pacientes pediátricos con dicha enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma localizada de la enfermedad de Castleman se distingue por confinarse a un solo sitio. Los pacientes pueden ser asintomáticos y la masa puede encontrarse de forma accidental. Asimismo, es posible que éstos manifiesten citopenias y síntomas mínimos como mialgias o fiebre. Desde el punto de vista histopatológico, la variedad hialinovascular es más frecuente, pues la plasmocelular sólo se encuentra en 10% de los casos. Por lo general, la forma hialinovascular se manifiesta en el mediastino o en las cadenas cervicales. Es una masa solitaria de entre 5 y 9 cm, con ganglios linfáticos perilesionales que se adhieren a estructuras adyacentes.[7] Con mayor frecuencia, la variedad plasmocelular se encuentra en los ganglios linfáticos mesentéricos, retroperitoneales o sitios extranodales; es una masa dominante que está rodeada de ganglios linfáticos reactivos.[10] Se relaciona con síntomas sistémicos como anemia, elevación de la velocidad de sedimentación globular y trombocitopenia, además de polineuropatía, síndrome nefrótico y amiloidosis. Sin embargo, es posible que no manifieste síntomas.[15] La variedad multicéntrica indica hiperplasia linfática en diversos

sitios, ya sea a nivel periférico, esplénico o médula ósea, y tiene síntomas y signos sistémicos. Los síntomas sistémicos incluyen fiebre, sudoración nocturna, anorexia, edema, e importante ataque al estado general. Los hallazgos de laboratorio comprenden anemia, hipergammaglobulinemia, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, hipoalbuminemia, incremento de la DHL, proteinuria, elevación de las concentraciones de creatinina y alteración en las pruebas de función hepática. Puede haber otras afecciones como linfoma o sarcoma de Kaposi e incluso síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, incremento de proteínas monoclonales y cambios de la piel), lo que indica peor pronóstico.[3,4,6]

TRATAMIENTO

Los pacientes con masas localizadas o periféricas pueden tratarse mediante resección quirúrgica. Debido a que la localización mediastínica es la más frecuente, son pocos los reportes que proponen la resección de la masa por toracoscopia, aun cuando ésta es más efectiva e inocua que la toracostomía abierta.[16] Sin embargo, otras series están en desacuerdo con la realización de esta técnica por el riesgo de diseminación de la masa. Los pacientes que tienen la enfermedad, pero para quienes no es posible el tratamiento quirúrgico, pueden ser tratados con radioterapia. No está clara la relación que existe entre la dosis a radiar y la respuesta clínica; sin embargo, se ha reportado que las dosis de 3000 a 4500 cGy son efectivas.[5,7] Los pacientes con enfermedad diseminada pueden ser tratados con corticoesteroides. El régimen terapéutico es administrar de 60-100 mcg de prednisona diaria y continuar con dosis de reducción hasta 20-30 mcg al día, durante semanas o periodos largos (8 hasta 35 meses).[3] Algunos pacientes experimentan remisión parcial. Los que recaen después de meses o años de la remisión inicial pueden empezar con corticoesteroides a dosis similares de la primera aplicación; sin embargo, se debe realizar otra biopsia para confirmar nuevamente el diagnóstico. El riesgo de infecciones y efectos adversos disminuye su eficacia y se ha observado que inducen mayor proliferación celular en pacientes con sarcoma de Kaposi. Los pacientes que no responden a los corticoesteroides pueden ser tratados con quimioterapia combinada en regímenes utilizados para linfoma. Éstos incluyen ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina (más dexametasona) con la adición prometedora del análogo sintético de las purinas 2-cloro-deoxyadenosina; sin embargo, el riesgo de muerte por infección es muy significativo.[17] Los pacientes con enfermedad de Castleman en la variedad plasmocelular y mixta han recibido anticuerpos anti-IL-6 (BE-8) monoclonales que neutralizan la IL-6 y temporalmente controlan los síntomas y las anormalidades bioquímicas. Como terapia inicial, se les administró dosis de 40 mcg vía endovenosa en una hora durante dos días, seguido de una dosis de 10 mcg IV cada 24 h durante 82 días para concluir con el tratamiento quirúrgico. Desafortunadamente, la enfermedad se volvió a manifestar al interrumpir el tratamiento.[12] Se reportó el caso de un paciente infectado con VIH relacionado con la enfermedad de Castleman en la variedad multicéntrica e infección por virus de herpes humano tipo 8. Al inicio se le administraron esteroides; se observó mejoría evidente a los tres meses. El paciente suspendió el tratamiento y un año después experimentó recaída. Se le dio manejo con rituximab a dosis de 375 mcg/m^2SC una vez a la semana durante cuatro semanas consecutivas. Durante la primera semana tuvo mejoría sintomática evidente, al segundo ciclo de tratamiento se vio una considerable reducción del tamaño ganglionar.[18] El interferón alfa se ha utilizado como terapia combinada en pocos casos de remisión a largo plazo. Éste basa su respuesta en la propia actividad antiproliferativa que induce diferenciación y en la actividad inmunomoduladora. Los resultados se observaron con base en las dosis que se administraron a diario, las cuales se utilizan con frecuencia en las neoplasias hematológicas.[4,17] En conclusión, el tratamiento primario para la enfermedad de Castleman en la variedad multicéntrica se debe iniciar con corticoesteroides; posteriormente, se debe seguir con quimioterapia combinada, misma que idealmente debe incluir 2-deoxyadenosina. Según la respuesta al primer ciclo de quimioterapia, se concluirá el segundo. En caso de que no hubiera respuesta a este tratamiento de inducción a la remisión, deberán valorarse los anticuerpos monoclonales (anti-IL-6, anti-CD20), interferón alfa, o radioterapia como última posibilidad, sin obviar la naturaleza del curso mortal de esta variante de la enfermedad (figura 5 y cuadro 1).

Cuadro 1. Tratamiento de la enfermedad de Castleman: esquema propuesto de las dosis recomendadas por los diferentes reportes terapéuticos para esta enfermedad.

Esteroide
Prednisona 60-100 mcg/d
Dexametasona 24 mcg/d
Quimioterapia
Ciclofosfamida
Vincristina
Epirrubicina
Quimioterapia para linfoma
Radioterapia
3000-4500 cGY por sesión semanal
Siete sesiones
Anticuerpos monoclonales
Anti-IL-6 40 mcg IV cada 24 h durante dos días, continuar 10 mg IV cada 24 h durante 84 días
Anti-CD20 375 mcg/m^2SC, dosis semanal durante cuatro semanas
Interferón α
Alfa 2b: 30 mUI/m^2SC tres veces por semana durante 12 semanas

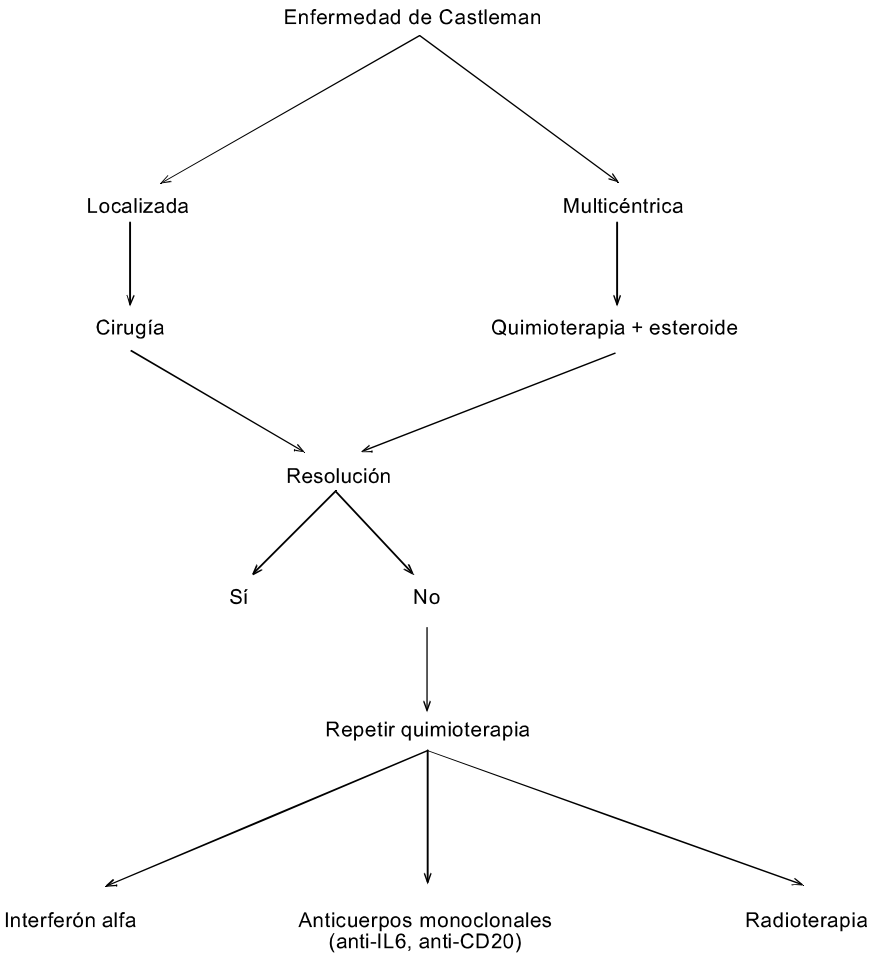

Figura 5. Tratamiento de la enfermedad de Castleman: flujograma terapéutico propuesto para determinar el inicio de las variables terapéuticas de dicha enfermedad.

REFERENCIAS

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. Cancer 1956;9:822-30.
2. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. Cancer 1972;29:670-83.
3. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. Ann Intern Med 1998;128:657-62.
4. Greiner T, Armitage JO, Gross TG. Atypical lymphoproliferative diseases. In: Hematology. American Society of Hematology, 2000;pp:133-43.
5. Palma DA, Dar AR, Millington SJ, Smits CL, Rizkalla K, Inculet R. Castleman's disease in children: report of 2 cases and clinicopathologic review. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26(4):264-6.
6. Bélec L, Mohamed AL, Authier FJ, Hallouin MC. Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castleman's disease. Blood 1999;93(11):3643-53.
7. Dawson N, Moreno A. 44 year old man with fatigue and anemia. Mayo Clin Proc 2004;79(6):817-20.
8. Nikolskaia O, Nousari C, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. Br J Dermatol 2003;149(6):1143-51.
9. Menke DM, Chadbum A, Cesarman E, et al. Analysis of the human herpesvirus 8 (HHV-8) genome and HHV-8 vIL-6 expression in archival cases of Castleman disease at low risk for HIV infection. Am J Clin Pathol 2002;117:268-75.
10. Kaneko T, Takahashi S, Takeuchi T, Goto T, Kitamura T. Castleman's disease in the retroperitoneal space. J Urol 2003;169(1):265-66.
11. Kim T, Han J, Kim YH, Kim T, Choi B. Castleman disease of the abdomen: imaging spectrum and clinicopathologic correlations. J Comput Assist Tomogr 2001;25(2):207-14.
12. Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D, et al. Alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antiobody. N Engl J Med 1994;330(9):602-5.
13. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du M, Dupin N. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. Blood 2002;99(7):2331-6.
14. Menke DM, Chadbum A, Cesarman E, et al. Analysis of the human herpesvirus 8 (HHV-8) genome and HHV-8 vIL-6 expression in archival cases of Castleman disease at low risk for HIV infection. Am J Clin Pathol 2002;117:268-75.
15. Curioni S, D'Amico M, Quartagno R, Martino S, Dell Antonio G, Cusi D. Castleman's disease with nephrotic syndrome, amyloidosis and autoimmune manifestations. Nephrol Dial Transplant 2001;16(7):1475-8.
16. Seirafi P, Ferguson E, Edwards F. Thoracoscopic resection of Castleman disease: case report and review. Chest 2003;123(1):280-2.
17. Simko R, Nagy K, Lombay B, Kiss A, Minik K, Lukacs V. Multicentric Castleman disease and systemic lupus erythematosus phenotype in a boy with Klinefelter syndrome: long-term disease stabilization with interferon therapy. J Pediatr Hematol Oncol 2000;22(2):180-3.
18. Kofteridis D, Tzagarakis N, Mixaki I, Maganas E, Xilouri E, Stathopoulos E, et al. Multicentric Castleman's disease: prolonged remission with anti CD-20 monoclonal antibody in an HIV-infected patient. AIDS 2004;18(3):585-6.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Para todos los miembros del Colegio de Medicina Interna de México, A.C. que requieran realizar cualquier pago, lo podrán hacer a través de depósito bancario en la cuenta número 65501045190 de Banco Serfin, sucursal núm. 341 del Valle, a nombre del Colegio de Medicina Interna de México.

Es importante que se envíe copia de la ficha de depósito por fax al Colegio y conservar su ficha de depósito para cualquier aclaración.

Med Int Mex 2004; 20: 392-5

Caso clínico

Criptococosis cutánea y SIDA. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Teodoro Carrada Bravo*

RESUMEN

La infección criptocócica se registra entre 6 y 13% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la infección en el sistema nervioso central es la más frecuente. Las lesiones cutáneas se describen como pápulas umbilicadas, nódulos y placas violáceas, que suelen semejar al molusco contagioso y el sarcoma de Kaposi. Se presenta un caso clínico de criptococosis cutánea y SIDA. La dermatosis se distribuyó sobre la cara y el cuello, semejando la forma del molusco contagioso. En la preparación microscópica del núcleo gelatinoso que se obtuvo por raspado de una pápula, se observaron levaduras encapsuladas. Esta técnica rápida permitió elaborar el diagnóstico presuncional de *Cryptococcus neoformans* que se confirmó en los cultivos subsecuentes del líquido cefalorraquídeo y la piel. Después de recibir una dosis total de 1,500 mg de anfotericina B intravenosa, las lesiones desaparecieron gradualmente, el enfermo también recibió fluconazol oral y permaneció sin lesiones en la piel durante los seis meses subsecuentes al tratamiento. Los clínicos deben estar alertas por las características morfológicas variadas y considerar que las lesiones en la piel suelen aparecer mucho antes que otros signos de infección criptocócica sistémica.

Palabras clave: criptococosis cutánea, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, diagnóstico rápido, tratamiento.

ABSTRACT

Cryptococcal infection occurs in 6% to 13% of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), most commonly infecting the central nervous system. Cutaneous lesions have been described as umbilicated papules, nodules and violaceous plaques and can mimic molluscum contagiosum and Kaposi sarcoma. A clinical case of cutaneous cryptococcosis and AIDS is presented. Skin lesions were seen on the face and neck and often mimicked molluscum contagiosum. A microscopic preparation of the gelatinous core obtained by curettage from a papule revealed encapsulated yeast forms. This rapid technique permitted the presumpted diagnosis of *Cryptococcus neoformans* infection. Subsequent cultures of cerebrospinal fluid and skin confirmed the diagnosis. After the patient received a total dose of 1,500 mg of amphotericin B intravenously, the lesions gradually resolved, and he was treated also with daily oral fluconazol. He remained free of skin lesions during subsequent 6 months period. Clinicians need to be aware of the varied morphologic characteristics, since cutaneous cryptococcal lesions may present well in advance of other signs of systemic infection.

Key words: cutaneous cryptococcosis, acquired immunodeficiency syndrome, rapid diagnosis, treatment.

La criptococosis es una infección micótica oportunista de distribución mundial, causada por la levadura encapsulada *Cryptococcus neoformans*. La vía de entrada suele ser inhalatoria y en la persona inmunocompetente produce neumonitis asintomática, aunque también se ha descrito primoinfección cutánea. En pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades debilitantes, la infección se disemina por vía hematógena al sistema nervioso central, pero puede localizarse en la piel, los huesos y cualquier otro órgano.[1-3] Se presenta el caso un paciente con SIDA y lesiones cutáneas papulares-umbilicadas (dermatosis moluscoide) a quien se le realizó el diagnóstico etiológico rápido por medio de estudios citomicológicos diversos, y se confirmó por aislamiento del hongo en los medios de cultivo y la medición del antígeno capsular con la inmunoprueba de látex.

* Jefe de educación médica e investigación, Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2, IMSS.

Correspondencia: Dr. Teodoro Carrada B. Av. Reforma núm. 702 Fraccionamiento Gámez, CP 36670, Irapuato, Guanajuato, México. E mail: teocamx@yahoo.es
Recibido: febrero, 2004. Aceptado: mayo, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**

CASO CLÍNICO

RNL, varón de 35 años de edad con antecedentes de uretritis purulenta y contactos sexuales repetidos con

otros varones, lo que posiblemente es factor de exposición al VIH. Se diagnosticó en febrero del 2003 con SIDA, con criterios de seropositividad para VIH-1, linfopenia, cuenta de linfocitos CD4+ de 100/mLt e índice CD4: CD8 de 0.07. Acudió a la consulta dermatológica por lesiones cutáneas de tres semanas de evolución.

En la exploración dermatológica se observaron lesiones papulosas hemisféricas que se localizaban en la cara y en menor grado en el tronco, las nalgas, los brazos y las piernas (figura 1). Medían entre 3 mm y 2 cm de diámetro, muchas de ellas con el centro umbilicado, deprimido y necrótico. Al exprimirlas se obtuvo un material de aspecto y consistencia gelatinosas.

Figura 1. El paciente de piel clara cursaba con pápulas faciales umbilicadas, principalmente alrededor de la boca, la frente, las mejillas y la barba. En el diagnóstico diferencial debe considerarse: molusco contagioso, cáncer de Kaposi y la histoplasmosis diseminada.

MICROSCOPÍA DIRECTA

La muestra tomada del núcleo pulposopapular se usó para hacer frotis delgados teñidos por el método de Wright.[4] Esta técnica de tinción rápida permitió observar en el microscopio levaduras encapsuladas (figuras 2). El procedimiento permitió descartar molusco contagioso viral que, por lo general, muestra cuerpos de inclusión acidófilos característicos.[5]

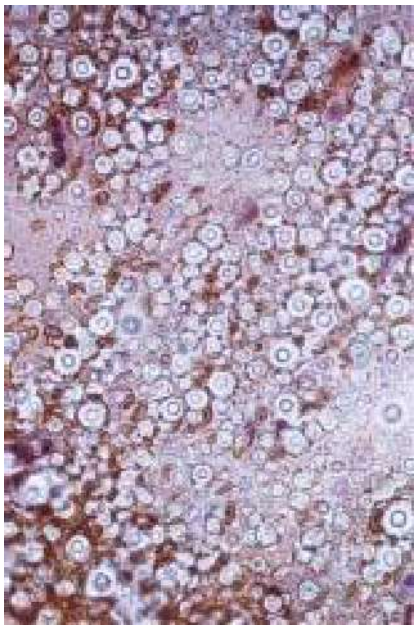

Figura 2. En el frotis delgado del material gelatinoso intralesional se observaron levaduras abundantes, teñidas de color azul claro, rodeadas de una cápsula gruesa de mucopolisacáridos. La morfología es diagnóstica de *C. neoformans*. Tinción de Wright × 400.

CONFIRMACIÓN ETIOLÓGICA

En la punción espinal se obtuvieron 5 mL de líquido cefalorraquídeo, se centrifugó la muestra y se obtuvo la lectura de la presión raquídea de 52 cm de agua. El sedimento se mezcló con tinta china, otras gotas sirvieron para hacer frotis delgados, teñidos con Papanicolau y mucicarmín de Mayer (figura 3).[6] El resto del sedimento y el sobrenadante se inocularon en medios de agar-Sabouraud y agar-semilla de Níger de Staib *(Guizotia abyssinica)* sin cicloheximida añadida, incubados durante 72 horas a 37°C.[7]

En el examen citológico del líquido cefalorraquídeo había 34 células mononucleares por mililitro cúbico, proteínas 59 mg/dL, glucosa 26 mg/dL. La prueba de aglutinación del látex resultó positiva para *C. neoformans*, a la dilución 1:2,048. En el estudio citomicológico se observaron levaduras gemantes que se tiñeron de color rojo intenso por el mucicarmín (figura 3).[8]

En los cultivos de piel y líquido cefalorraquídeo a las 24 horas se lograron colonias lisas, mucoides, blancoamarillentas.[1] En el medio de Staib las colonias

formaron un pigmento pardo-oscuro. Al realizar el auxonograma de carbohidratos, los criptococos asimilaron el inositol y la trehalosa, también se desdobló la urea en cuatro horas (ureasa +). La cepa aislada se aglutinó con el antisuero del serogrupo A.[9]

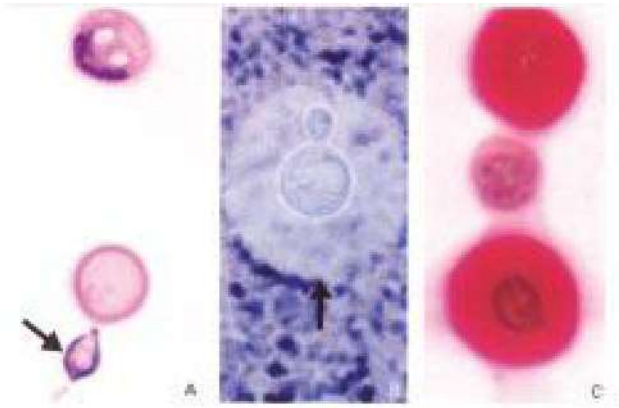

Figura 3. Estudio citomicológico del líquido cefalorraquídeo. Con la tinción de Papanicolau se observaron levaduras ovoides, la yema-hija es más angosta (panel A, flecha × 1,000). Con la tinta china se demostró la cápsula mucinosa y translúcida de mucopolisacárido (panel B × 1,000). La tinción de mucicarmín permitió teñir la levadura de color rojo-brillante (panel C × 1,000). En conjunto, la citomorfología es consistente con el diagnóstico de criptococosis meníngea.

Las levaduras se tiñeron con azul de toluidina para demostrar el polisacárido capsular (figura 4)[6] y se completó el examen superficial de la levadura con microscopia electrónica de barrido (figura 5).

El diagnóstico fue de criptococosis diseminada y dermatosis moluscoide concomitante con SIDA.

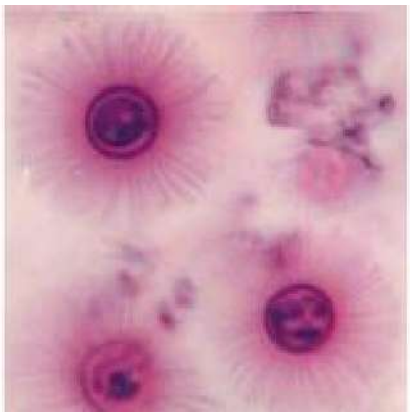

Figura 4. El azul de toluidina tiñe selectivamente al mucopolisacárido de la levadura, la cápsula lleva un halo periférico de cuerdillas filiformes × 1,000.

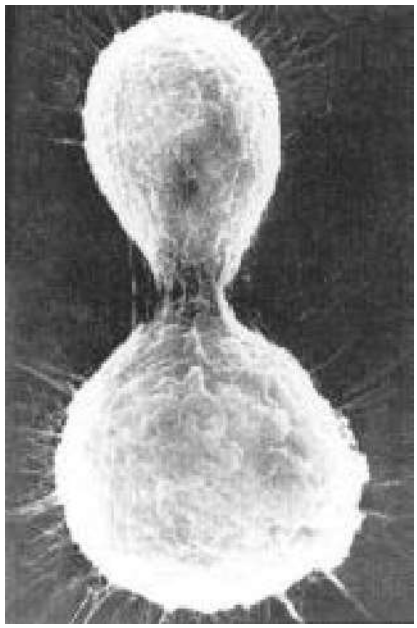

Figura 5. La microscopia de barrido permitió ver la levadura esférica y la yema más angosta y ovoide, recubiertas del material grumoso capsular y las cuerdillas filiformes radiales × 14,105 (ver figura 4).

TRATAMIENTO

El paciente recibió la dosis total de 1,500 mg de anfotericina B endovenosa (dosis de 0.5 mg/kg/d) y las lesiones desaparecieron gradualmente. Para evitar recaída se administró fluconazol oral, 200 mg/d por tiempo indefinido. Seis meses después de recibir el tratamiento antimicótico el enfermo permaneció sin lesiones cutáneas.

DISCUSIÓN

La criptococosis meníngea y sistémica suele afectar a los enfermos atacados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, principalmente aquellos con cuentas de linfocitos CD4+ por debajo de 100/mLt de sangre (inmunosupresión celular de grado alto).[10] La incidencia de lesiones cutáneas ha variado entre 10 y 20% de los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.[11,12]

Las dermatosis polimorfas descritas son inespecíficas: pápulas, pústulas, vesículas, nódulos, úlceras, formas acneiformes, gomas, lesiones pseudoherpéticas, placas vegetantes, además, ulceraciones y nódulos de

la cavidad oral, por esto, el diagnóstico se sostiene en la identificación pronta y el aislamiento del *C. neoformans* en los cultivos.[13,14]

Aunque se reconoce la criptococosis cutánea primaria por inoculación, el clínico debe pensar siempre en descartar infección sistémica, como se demostró en este paciente con los estudios del líquido cefalorraquídeo y de sangre. Se ha dicho con buenas razones que la criptococosis cutánea "es centinela de la enfermedad meníngea, pulmonar o diseminada".[15,16]

Los dermatólogos conocedores han individualizado una forma clínica de "pápulas moluscoides hemisféricas" (por semejanza con el molusco contagioso viral)[17] que debe diferenciarse de la histoplasmosis clásica diseminada.[18] En esos casos, la criptococosis se localiza en la cara y se observa umbilicación central de las lesiones y salida de material mucogelatinoso, como se registró en el caso presentado. El carácter mixto de la dermatosis moluscoide apoyó la sospecha diagnóstica y se confirmó con el examen microscópico directo del exudado tan característico. Del molusco contagioso se ha obtenido líquido cremoso espeso y en el microscopio se han visto los cuerpos acidófilos de inclusión viral.[5]

Debido a que las infecciones cutáneas son frecuentes en pacientes con SIDA[19,20] y a que la morfología de las dermatosis es inespecífica, la sospecha diagnóstica debe ser alta. El reconocimiento oportuno de la criptococosis facilitará el tratamiento,[21,22] de esta forma puede abatirse la mortalidad y mejorar en forma sustancial la calidad de vida del enfermo.

REFERENCIAS

1. Torres-Rodríguez JM. Criptococosis. En: Torres-Rodríguez JM, del Palacio-Hernanz A, Guarro-Artígas J, Pereiro-Miguens M. Micología médica. Barcelona: Masson, 1993;pp:183-90.
2. Carrada-Bravo T. Criptococosis en la era del SIDA. Rev Mex Patol Clin (Mex) 2003;50:33-40.
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Cryptococcosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical micology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992;pp:397-446.
4. McKenzie SB. Métodos de laboratorio en hematología. En: McKenzie SR. Hematología clínica, 2ª ed. México: El Manual Moderno, 2000;pp:727-31.
5. Cottell SL, Roholt N. Molluscum contagiosum in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1998;338:888.
6. Littman ML, Zimmerman LE. Cryptococcosis. Nueva York: Grune-Stratton, 1956;pp:3-183.
7. Arenas R. Micología médica ilustrada. Clínica, laboratorio y terapéutica. México: McGraw-Hill Interamericana, 1993;pp:235-40.
8. Luna LG. Manual of histologic and staining methods of the armed forces institute of pathology. 3ª ed. New York: McGraw-Hill, 1968.
9. Bennett JE, Kwon-Chung KJ. Epidemiologic differences among serotypes of *Cryptococcus neoformans*. Am J Epidemiol 1997;105:582-6.
10. Murakawa GJ, Kerschman R, Berger T. Cutaneous *Cryptococcus* infection and AIDS. Arch Dermatol 1996;132:545-8.
11. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus infected persons. J Infect Dis 1999;17:303-20.
12. Barriga-Angulo G, Castillo-Torres NP, Rojas-Molina L. Meningoencefalitis: etiología de 2121 casos confirmados bacteriológicamente. Rev Mex Patol Clin 1998;45:67.
13. De la Torre C, Losada A, Rodríguez MT, Cruces MJ. Criptococosis cutánea diseminada en paciente con SIDA. Actas Dermo-Sif 1994;5:343-5.
14. Schupbach DW, Weehler CE, Briggaman RA, Warner NA, Kanof EP. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. Arch Dermatol 1976;112:1734-40.
15. Sarosi GA, Silberfarb PM, Tosh FE. Cutaneous cryptococcosis. A sentinel of disseminated disease. Arch Dermatol 1971;104:1-3.
16. Poizot Martin I, Grob JJ, Fournerie JR, Dhiver C, Andrac L, Gastaut JA, et al. Cryptococcose cutanée à forme de moluscum contagiosum au cours du SIDA: un cas. Ann Dermatol Venereol 1991;118:29-32.
17. Picon L, Vaillant L, Doung T, Lorette G, Baco Y, Vencer JM, et al. Cutaneous cryptococcosis resembling molluscum contagiosum: a first manifestation of AIDS. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;69:365-7.
18. Carrada-Bravo T, Rocha-Galindo A, Ricardo-Barajas JL. *Histoplasma capsulatum var capsulatum*: avances recientes y perspectivas futuras (II). Clínica, diagnóstico y tratamiento. Piel 1997;12:76-88.
19. Jones-Caballero M, Fernández-Herrera J, Fernández-Peña P, Fraga-Fernández J, García-Diez A. Criptococosis cutánea imitado *Molluscum contagiosum* en paciente con SIDA. Actas Dermo-Sif 1992;1:24-26.
20. Ochoa-Gómez FJ, Lisa-Caton V, del Cura-Ortiz E, Martes-Cativiela P, Campos-Hernández JM. Criptococosis cutánea como forma de inicio de criptococosis diseminada. Actas Dermo-Sif 1990;81:561-2.
21. Dupont B, Drohuet E. Cryptococcal meningitis and fluconazole. Ann Inter Med 1987;106:778-9.
22. Larsen RA, Leal MAE, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. Ann Intern Med 1990;113:183-97.

Brito-Córdova G, Aguilar-Salinas CA, Rull-Rodrigo JA, Gómez-Pérez FJ. Alimentación en la diabetes.

México, McGraw Hill Interamericana, 2004.

Se trata de una excelente aportación de un grupo de expertos. Está dirigida especialmente a los enfermos y logra acercar el conocimiento de manera práctica y sencilla, pero sin trivializar ni mitificar los conceptos. Creo que será de gran utilidad para los pacientes con diabetes mellitus, ya que los autores también explican de manera clara algunos aspectos fisiopatológicos que hacen evidentes conceptos dietéticos muy importantes y trascendentes. Intentan aclarar muchas dudas acerca de algunos alimentos y la cantidad en que pueden incorporarse a una dieta normal o para diabético.

También puede ser de gran utilidad para el médico no experto en alimentación, pues además de contener esquemas de dietas, los tiene de menús y de equivalentes de grupos de alimentos y de alimentos en sí mismos.

Es un libro muy interesante y recomendable por su llaneza, pero también por su seriedad, sólidamente establecida en el conocimiento y prestigio de sus autores.

Manuel Ramiro H.
Editor

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: **www.revistasmedicasmexicanas.com.mx**