



Eficacia virológica a largo plazo (cinco años) de esquemas antirretrovirales con cápsulas de gel blando de saquinavir de 200 mg en pacientes mexicanos con infección por VIH/SIDA

Carlos Cano,* Rocío Torres,* Gloria Pérez,* Mercedes Hernández,* Miguel Ángel Aguíñiga,* Gabriel Peredo,* Óscar Macías,** Enrique Granados,** José de Anda,* Rodolfo José Ochoa,*** Miguel Ángel Arreola*

RESUMEN

Antecedentes: uno de los objetivos principales del tratamiento antirretroviral es que sea eficaz a largo plazo. La combinación de saquinavir con dos inhibidores análogos de los nucleósidos de transcriptasa reversa ha demostrado ser eficaz durante cinco años de tratamiento.

Objetivo: demostrar la eficacia virológica e inmunológica a largo plazo de esquemas antirretrovirales con saquinavir en un estudio retrospectivo.

Material y métodos: se revisaron 83 expedientes de pacientes adultos con infección por VIH/SIDA, tratados con un esquema antirretroviral con saquinavir y que conservaron el mismo régimen durante más de cinco años, en nueve clínicas especializadas mexicanas. Los datos se obtuvieron del expediente clínico relacionados con la eficacia e inocuidad de los esquemas de saquinavir reforzado con dosis bajas de ritonavir.

Resultados: se incluyeron 83 pacientes, 68 hombres y 15 mujeres, que mantuvieron el esquema de tratamiento con cápsulas de gel blando de saquinavir desde 1999 hasta 2006. La carga viral inicial promedio fue de 121,546 copias ARN-VIH. El promedio inicial de linfocitos CD4+ fue de 227 cel/mL. Después del primer año de tratamiento más del 80% de los pacientes logró y mantuvo la carga viral indetectable. El aumento del promedio de linfocitos CD4+ fue mayor a 93 cel/mL después del primer año y superior a las 500 cel/mL al quinto año. Los episodios gastrointestinales adversos informados fueron inespecíficos y transitorios. No se reportaron pacientes con dislipidemia grave o significativa, ni muertes.

Conclusión: es muy importante que en México se reporten las experiencias con el tratamiento antirretroviral para que permitan mejorar las decisiones con demostraciones locales en pacientes con VIH/SIDA. El saquinavir es una opción de tratamiento atractiva por su eficacia a largo plazo (más de cinco años). La disponibilidad de su fórmula en tabletas de 500 mg facilitará el apego de los pacientes al tratamiento y, por tanto, la eficacia a largo plazo de los esquemas antirretrovirales que la incluyan.

Palabras clave: tratamiento antirretroviral, saquinavir, VIH, México.

ABSTRACT

Background: Long-term efficacy of antiretroviral treatment is one of the main objectives. Saquinavir with two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is an efficient schemes during five years of treatment.

Objective: To prove the long-term virological and immunological efficacy of antiretroviral scheme with saquinavir in a retrospective study.

Material and methods: Eighty-three files of adult patients with HIV/AIDS infection were reviewed. These patients were given an antiretroviral scheme with saquinavir and maintained the same regimen during more than five years, in eight Mexican specialized clinics. Data of the clinical files about efficacy and safety of the saquinavir schemes reinforced with low doses of ritonavir were obtained.

Results: Eighty-three patients were included (68 males), who maintained the treatment scheme based on soft-gel capsules of saquinavir from 1999 to 2006. Average basal viral load was of 121,546 RNA-HIV copies. Basal lymphocytes CD4+ average was of 227 cells/mL. After one year of treatment more than 80% of patients achieved and maintained undetectable viral load. Increased average of CD4+ lymphocytes was higher than 96 cells/mL after one year and higher than 500 cells/mL by fifth year. The informed adverse side effects on gastrointestinal tract are unspecific and transitory. No patients with severe or significant dyslipidemia or deaths were informed.

Conclusion: In Mexico it is very important to inform the experiences with the antiretroviral treatment in order to improve decisions with local data in patients with HIV/AIDS. Saquinavir is an attractive treatment option due to its long-term efficacy (more than five years). The availability of its formula in tablets of 500 mg will improve the compliance and, thus, durability of antiretroviral schemes including it.

Key words: antiretroviral treatment, saquinavir, HIV, Mexico.

La efectividad a largo plazo de un esquema antirretroviral es uno de los objetivos más importantes en el tratamiento de pacientes con VIH/SIDA.

Así como hubo gran interés por la supresión viral máxima posible, hoy, una vez logrado razonablemente este objetivo, es tema central un esquema que perdure sin falla virológica o clínica. De hecho, la elección de un tratamiento para este tipo de pacientes en buena parte se fundamenta en la durabilidad que puede ofrecer un tratamiento específico, ya que influirá significativamente en la cantidad y calidad de vida que puede ofrecer a pacientes con infección por VIH. También son objetivos del tratamiento antirretroviral la aceptación y la inocuidad de los fármacos.

El saquinavir inauguró la época de los inhibidores de la proteasa al ser el primer fármaco de este grupo en autorizarse para uso clínico en pacientes con infección por VIH o SIDA.

El año 1995 marcó un hito en la historia del tratamiento antirretroviral con la adición de los inhibidores de la proteasa al arsenal de tratamiento disponible, lo que modificó radicalmente la evolución de los pacientes con SIDA, al disminuir su mortalidad y lograr aumento significativo de la supervivencia, como se observa en las estadísticas que desde 1998 publican los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos.

La eficacia virológica a largo plazo de los esquemas antirretrovirales es requisito indispensable para el tratamiento actual del SIDA. Sin ella son rechazados o poco usados por las ventajas que representan otros esquemas.

En el presente hay gran interés por que los antirretrovirales logren mayor durabilidad a la antes observada. Cada vez es más importante evitar que el tratamiento con los distintos esquemas antirretrovirales disponibles falle tempranamente.

En 2006 se disponía de 23 medicamentos para uso clínico en pacientes con infección por VIH. En México hoy contamos con 22, más las diferentes combinaciones entre ellos, así como con esquemas eficaces a largo plazo que determinarán la calidad y cantidad de vida que puedan ofrecer.

Hay estudios prospectivos bien controlados que demuestran éxito a largo plazo de los esquemas antirretrovirales de varios medicamentos, como el lopinavir, eficaz durante más de cinco años, y el nelfinavir y efavirenz, ambos con eficacia durante más de cuatro años. También existen otros estudios en proceso que demuestran durabilidad y eficacia en un alto porcentaje de pacientes a pesar de que la vía de administración es parenteral, como el enfuvirtida (inyección subcutánea dos veces al día) eficaz durante más de dos años con adecuados porcentajes de apego.

En el marco de la llegada a nuestro país del saquinavir en tabletas de 500 mg, sería interesante saber qué se puede esperar, en términos de eficacia a largo plazo, en comparación con el esquema antirretroviral de las cápsulas de gel blando de 200 mg ya disponibles. Existen datos dispersos sobre durabilidad y eficacia de los esquemas con saquinavir como inhibidor de la proteasa; sin embargo, no hay informes sistemáticos al respecto. Para que se apruebe el uso clínico de cualquier medicamento antirretroviral, se debe demostrar su eficacia en un alto porcentaje de pacientes en estudios a uno o, en el mejor de los casos, dos años con parámetros de inocuidad y tolerancia específicos. No obstante, en la práctica clínica esta durabilidad y eficacia no son suficientes. Para garantizar el éxito a largo plazo se requieren esquemas de tratamiento que duren más años en un alto porcentaje de pacientes.

Podría pronosticarse que si ya con la actual presentación de 200 mg de saquinavir, para la que se prescriben 10 cápsulas al día (2,000 mg/día), la eficacia puede mantenerse durante más de cinco años, a pesar de los inconvenientes de apego que pueden existir por el número de tomas, cuando sólo se prescriban cuatro tabletas para lograr los mismos 2,000 mg por día se mejorará en mucho su eficacia a largo plazo. Los parámetros de apego al tratamiento mejorarían sustancialmente y, por ende, la eficacia podría prolongarse durante más tiempo.

En México existen muy pocas publicaciones sobre la durabilidad de los esquemas antirretrovirales de fárma-

* Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

** Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado (ISSSTE).

*** Secretaría de Salud (SS).

Recibido: septiembre, 2006. Aceptado: diciembre, 2006.

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

cos específicos; sin embargo, se sabe que es adecuada en pacientes con buen apego al tratamiento. Por lo mismo es importante que la experiencia obtenida en el trabajo diario con pacientes y tratamientos antirretrovirales, se comparta con la comunidad médica encargada del tratamiento a pacientes con infección por VIH, lo que contribuiría a modificar las pautas locales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó revisión retrospectiva y observacional de casos de pacientes con infección por VIH y tratamiento antirretroviral con dos inhibidores análogos de los nucleósidos de la transcriptasa reversa más un inhibidor específico de la proteasa (saquinavir, cápsulas de gel blando).

Los pacientes iniciaron el tratamiento entre enero y octubre de 1999, y continuaban con el mismo esquema hasta mayo del 2006.

Mediante los médicos tratantes se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con infección por VIH en ocho clínicas para VIH/SIDA, dentro de hospitales públicos. Se localizaron 83 casos que han estado en tratamiento con esquema antirretroviral de saquinavir más dos inhibidores análogos de los nucleósidos de la transcriptasa reversa a partir del año 1999. La revisión del expediente se estableció con el médico tratante y con equipo de monitoreo del estudio, que transcribieron la información a una base de datos en formato de Excel (Microsoft Office 2003) para después analizarla con pruebas estadísticas no paramétricas.

Se evaluaron esquemas de inhibidores de la transcriptasa reversa combinados con saquinavir, duración del esquema de más de cinco años, eficacia virológica (supresión de la carga viral), aumento en el conteo de linfocitos CD4+, sucesos adversos encontrados y porcentaje de pacientes que continúan con el esquema después de cinco años.

RESULTADOS

Las clínicas para VIH participantes se localizan en el Distrito Federal (2), Colima (1), Jalisco (3), Estado de México (1) y Veracruz (1).

En el estudio se incluyeron 83 casos de pacientes con VIH que iniciaron tratamiento entre enero y octubre

de 1999. De ellos 68 son hombres y 15 mujeres, todos con el esquema de tratamiento de dos inhibidores de transcriptasa reversa más saquinavir en cápsulas de gel blando. La edad promedio fue de 42.8 años (rango entre 27 y 75) y el tiempo promedio de diagnóstico de infección por VIH fue de 1.8 años antes del inicio del tratamiento. El estadio de la enfermedad (clasificación CDC 1992), al inicio del tratamiento, fue: A3, 20 casos (24%); B1, 9 casos (10%); B2, 22 casos (27%); B3, 24 casos (29%), y C3, 8 casos (10%).

En la figura 1 se pueden observar los esquemas de inhibidores de la transcriptasa que se administraron, el más frecuente es la combinación de zidovudina (ZDV) con lamivudina (LMV) en 51 casos (61%).

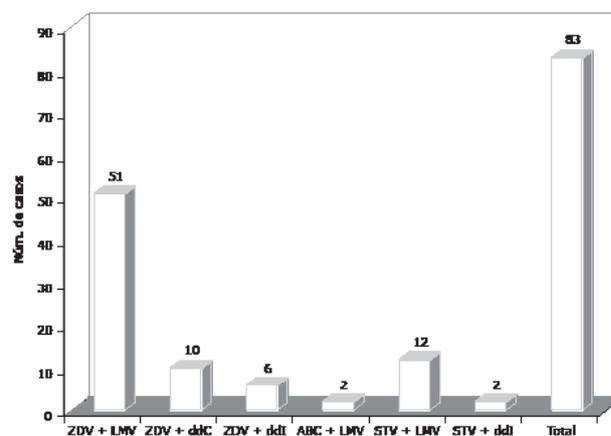


Figura 1. Distribución de combinaciones de inhibidores análogos de los nucleósidos de la transcriptasa reversa que se administraron con saquinavir en los esquemas estudiados.

El promedio de CD4+ inicial fue de 227 cel/mL (rango entre 154 y 523 cel/mL). Los criterios de inicio de tratamiento eran diferentes cuando se incluyeron algunos pacientes al tratamiento antirretroviral, que ahora es de CD4+: 350 cel/mL máximo para iniciar un esquema. En el cuadro 1 se observa la evolución de los linfocitos CD4+ en el tiempo y el incremento promedio semestral. A los 12 meses hubo incremento promedio de CD4+ de 93 células y a los 60 meses fue de más de 400 células (figura 2).

La carga viral inicial promedio (ARN-VIH amplificador-Roche; sensibilidad <400 copias) fue de 121,546 copias/mL, rango de 500 a 840,000 copias; a los seis meses de tratamiento sólo 65.5% de los pacientes tuvo carga viral indetectable (<400 copias ARN-VIH); sin

Cuadro 1. Evolución en el conteo de linfocitos CD4+ promedio

Linfocitos CD4+ promedio		Incremento CD4+ semestral	
Tiempo (meses)	Prom cel/mL	Tiempo (meses)	Cambio núm.
Inicial	245	Inicial	
6	285	6	40
12	338	12	93
24	442	24	197
36	532	36	287
48	539	48	294
60	681	60	436

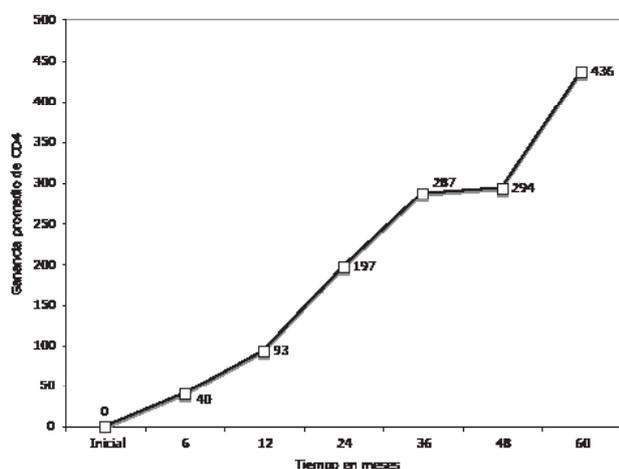


Figura 2. Cambio promedio en cifras de CD4+.

embargo, se encontró que los demás pacientes tuvieron nadir muy bajo (menor de 2,000 copias), por lo que continuaron con el tratamiento. A los 12 meses el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable se elevó a 69.5% y a los 24 meses a 91%. Como se observa en la figura 3, después de este punto de revisión el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable se mantuvo por arriba del 80%, hasta los 60 meses. Luego del seguimiento a cinco años sólo 7 (8%) pacientes abandonaron el tratamiento, 18 (21%) manifestaron falla virológica y 58 (69%) continuaron el tratamiento durante más de cinco años (cuadro 2).

Los episodios adversos informados durante el primer semestre de tratamiento fueron, en orden de frecuencia, dolor abdominal 18 (31%), náusea 14 (24%) y cefalea 8 (13%), todos con remisión sin tratamiento específico. No hubo muertes en el periodo de observación y los pacientes continúan con tratamiento antirretroviral.

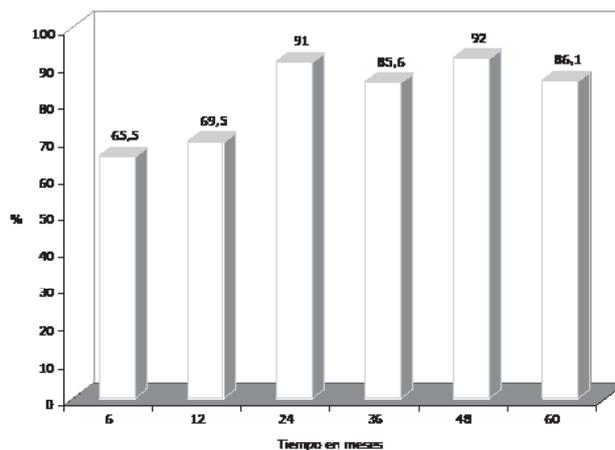


Figura 3. Porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (ARN-VIH1 <400 copias/mL).

Cuadro 2. Destino de los pacientes después de cinco años de tratamiento

Ingresaron	83 (100%)
Abandonaron	7 (8%)
Falla virológica	18 (21%)
Continúan en tratamiento	58 (69%)

DISCUSIÓN

Los objetivos del tratamiento antirretroviral actual, y desde hace algunos años, son la supresión viral máxima y la durabilidad de los esquemas antirretrovirales, además de la adecuada tolerancia e inocuidad que ayuden a los pacientes a lograr buen apego al tratamiento, el cual es crónico.

De la durabilidad que se logre con los esquemas antirretrovirales (que retardan la falla virológica y el surgimiento de resistencias virales) dependerá la calidad y cantidad de vida de los pacientes.

¿Cuánto tiempo debe durar un esquema antirretroviral inicial? ¿Cuánto tiempo deben durar los esquemas antirretrovirales subsecuentes? Estas preguntas se han contestado de manera parcial mediante la experiencia de diversos centros en el mundo, aunque no hay parámetros precisos ni bien establecidos o universalmente aceptados. Sabemos de manera informal que el primer esquema antirretroviral debe durar no menos de cuatro años, sin embargo, todos los médicos que atienden pacientes con infección por VIH aceptan que

con algunos la situación puede ser extrema, es decir, hay pacientes a quienes el primer esquema no les es eficaz ni un año y otros que tienen más de siete años con el mismo tratamiento sin indicios de falla virológica, toxicidad u otro factor que sugiera cambiarlo. Así pues, no existe parámetro aceptable en lo general, aun para la misma combinación de fármacos. En los últimos tres años aumentó el interés en demostrar qué medicamentos antirretrovirales y combinaciones de éstos serán más eficaces e inocuos a largo plazo para los enfermos. Estudios con lopinavir, que han llegado a seis años de tratamiento ininterrumpido con alta eficacia, ya se han difundido en congresos mundiales y hace algunos años hicieron lo propio estudios con nelfinavir y efavirenz, estos dos últimos de familias de antirretrovirales diferentes.

En México existe este tipo de experiencias, pero no se han publicado ni evaluado en diferentes centros; sin embargo, esto sale del alcance del presente artículo.

El saquinavir es el inhibidor de la proteasa más antiguo y el primero de esta clase de antirretrovirales, y aún se prescribe a un alto número de pacientes. La dosis inicial para las cápsulas de gel blando es de 5 cada 12 horas, en tratamiento reforzado con ritonavir, como sucede con todos los antirretrovirales a excepción del nelfinavir, por lo que se espera un resultado aún mejor con la llegada de las tabletas de 500 mg de saquinavir.

Y es que con la dosis de cápsulas, es un gran mérito para los pacientes que la eficacia durante cinco años se eleve al 88% de ellos, debido, en definitiva, a apego importante. Si con la presentación de 10 cápsulas al día el resultado es sobresaliente, podemos pronosticar que con cuatro tabletas de 500 mg será aún mejor en nuestro país. En países como Inglaterra, España y Francia, donde ya se prescribe la nueva presentación desde hace más de un año, el éxito ha sido arrollador respecto de la aceptación y eficacia de la presentación previa de 200 mg. Puesto que el apego al tratamiento es el principal determinante de la eficacia antirretroviral, la disponibilidad del saquinavir de 500 mg (en México quizá desde enero de 2007) facilitará el procedimiento. Durante 10 años este antirretroviral ha demostrado eficacia aceptable, tolerancia e inocuidad en su uso clínico. Es el único inhibidor de proteasa sin la toxicidad característica: el lopinavir causa dislipidemia en un alto porcentaje; el atazanavir produce hiperbilirrubini-

nemia hasta en 8% de los pacientes, y el fosamprenavir ocasiona rash y reacciones dermatológicas graves hasta en 19% de los pacientes. Por las características del saquinavir es posible afirmar que la introducción de una nueva fórmula de 500 mg aportará ventajas importantes a la población con infección por VIH/SIDA, pues es una molécula conocida, probada, inocua y que ahora facilita el apego al tratamiento. Por supuesto que se necesitarán más informes de eficacia a largo plazo para que en nuestra propia experiencia podamos comprobar lo que se presenta como muestra en este informe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. 2003 ed. Baltimore: Johns Hopkins University, 2003;p:376.
2. Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults; updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2004;383:581-90.
3. CDC 1993 revised classification system for HIV. Infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(RR-17):1-19.
4. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodríguez C, Nieto L, et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens: 48 weeks results from BMS A1424-045. 11th Conference of retrovirus and opportunistic infections, February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 547.
5. EACS (European AIDS Clinical Society). European Treatment Guidelines. Disponibles en: www.eacs.ws/guide/index.htm.
6. Katlama C, Arastéh J, Clotet B, et al. Enfuvirtide TORO Studies: 48 weeks results confirm 24 weeks findings. II IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, France, July 2003 (Abstract LB2).
7. Kirk O, Pedersen, Law M, et al. Analysis of virological efficacy in trials of antiretroviral regimens. Drawbacks of not including viral load measurements after premature discontinuation of therapy. Antivir Ther 2002;7: 271-81.
8. Manheimer S, Fiedland G, Matts J. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. Clin Infect Dis 2002;34:1115-21.
9. Paredes R, Clotet B. New antiretroviral drugs and approaches to HIV treatment. AIDS 2003;17(18s):S85-S96.
10. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000;133:21-30.
11. Slim, M, Avihingsanon, A, Ruxrungtham K, Schutz M, et al. Saquinavir/r *bid* vs Lopinavir/r *bid* plus Emtricitabine/Tenofovir *qd* in ARV-naive HIV-1-Infected Patients: Gemini Study. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, 12-16 November 2006, Oral and Poster PL2.5
12. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, et al. Effect of medi-

- cation adherence on survival of HIV-infected adults who start HAART when the CD4+ cell count is 200 to 350 cell/ml. *Ann Intern Med* 2003;139:810-6.
13. World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource limited settings. Treatment guidelines for a public health approach, December 2003. In: http://www.who.int/3by5/publications/documents/arv_guidelines/
14. Tarwater PM, Parish M, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:1541-8.

CENTROS PARTICIPANTES

<i>Hospital</i>	<i>Investigador</i>
Instituto Mexicano del Seguro Social	
Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza, Ciudad de México	Dr. Carlos Cano Domínguez
Hospital de Especialidades del Centro Médico de Oriente, Veracruz, Ver.	Dra. Rocío Torres Ibarra
Hospital de Infectología Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jal.	Dra. Gloria Pérez
Hospital General de Zona núm. 110, Guadalajara, Jal.	Dra. Mercedes Hernández
Hospital General de Zona núm. 76, Estado de México	Dr. Miguel Ángel Aguíñiga
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México	Dr. Gabriel Peredo
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado	Dr. José de Anda
Hospital Regional Adolfo López Mateos, Ciudad de México	Dr. Miguel A. Arreola Pereyra
Hospital General, Guadalajara, Jal.	Dr. Enrique Granados
Secretaría de Salud	Dr. Oscar Macías
Hospital General SS, Colima, Col.	Dr. Rodolfo José Ochoa

Referencia de bolsillo para médicos 10ª ed.
696 pág. 13.75 x 21 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2006
ISBN 970-10-5642-6

AUTOR: GOMELLA, L. The Bernard W. Godwin, Jr., Professor and Chairman, Department of Urology, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania.

Referencia de bolsillo para médicos parte de un programa de 1978 de la Universidad de Kentucky desarrollado por los mismos estudiantes para ayudar a sus compañeros y a las generaciones futuras a la transición de los años preclínicos a los clínicos. Este programa denominado "Scut Monkey", ha desarrollado una vía de comunicación estudiante-estudiante al paso de los años, con información esencial de "cómo sobrevivir en internado", con énfasis en la información esencial para el tratamiento diario efectivo del paciente e información paso a paso sobre el interrogatorio y la exploración física; el diagnóstico diferencial; pruebas clave de laboratorio y gabinete y procedimientos en la cama del paciente.

También respuestas obligadas sobre técnicas de sutura, nutrición parenteral total, atención respiratoria, ECG, cuidados intensivos y emergencias. Incluye un capítulo de "medicamentos" con más 1,000 fármacos de uso frecuente con dosis pediátricas y para adultos, así como datos clave para la prescripción.

Asimismo, incluye una cobertura actualizada de los protocolos terapéuticos vigentes, abriendo así la posibilidad de que los residentes y especialistas obtengan información esencial rápidamente en el momento preciso, uniéndose a este esfuerzo de un grupo de estudiantes que desde hace más de 20 años han logrado mantenerse a la altura de las grandes obras de la medicina moderna.

Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson y estimulación cerebral profunda

Carlos F. Pla Casamitjana,* Silvia García,** Antonio Zárate Méndez,*** Manuel Hernández Salazar,**** Sergio Sauri Suárez,¹ Erika Meza Dávalos,² Cuauhtémoc Gil Ortiz,³ Jorge Baltasar Venegas,³ Francisco Javier Valencia Granados,⁴ Josefina Hernández Cervantes,⁵ Oscar Meneses Luna,⁶ Armando González Vázquez,⁷ Jorge Varela Blanco,⁸ Andrés Menchaca Salazar,⁹ Alejandro Sosa,¹⁰ Noel Isafas Plascencia Álvarez,⁸ Elisa Otero Cerdeira,* Javier Juárez Cosmes¹⁰

RESUMEN

Antecedentes: el curso crónico y progresivo de la enfermedad de Parkinson afecta de manera importante la funcionalidad del paciente en la esfera motora, funciones autonómicas y cognitivas. Estos pacientes se vuelven dependientes y generan altos costos familiares, sociales y económicos, entre otros, además de repercutir de manera desfavorable en la calidad de vida.

Objetivo: determinar el efecto de un neuroestimulador cerebral profundo en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Pacientes y métodos: se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, descriptivo y abierto en el que se evaluó la calidad de vida de los pacientes antes y después de la colocación de un neuroestimulador cerebral profundo.

Resultados: se estudiaron 15 pacientes que tuvieron resultados estadísticamente significativos en las pruebas de Hoehn y Yahr, Schwab & England, UPORS Motor y en la calidad de vida.

Conclusión: el neuroestimulador cerebral profundo mejora la calidad de vida en pacientes con enfermedad avanzada de Parkinson.

Palabras clave: calidad de vida, estimulación cerebral profunda, enfermedad de Parkinson, POQ-39, SF-36.

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease is chronic and progressive illness affecting motor, autonomic and cognitive spheres having a great impact on patient's functionality, becoming totally dependant for care, with great familiar, social and economic costs, deteriorating their quality of life.

Objective: To determine the impact on the quality of life related with health in patients who underwent surgical implantation of a deep-brain-stimulation.

Patients and methods: We made a longitudinal, prospective, descriptive and open study evaluating patient's quality of life before and after the deep-brain-stimulation collocation (DBS).

Results: 15 patients were studied. They improved their Hoehn & Yahr's scale, Schwab & England scale, Motor UPDRS and their quality of life related with health.

Conclusion: The surgical implantation of a deep-brain-stimulation in patients with Parkinson's disease greatly improves their quality of life.

Key words: quality of life, deep-brain-stimulation, Parkinson's disease, PDQ-39, SF-36.

* Residente de neurología.

** Jefa de la Coordinación de Neurociencias, responsable del programa.

*** Jefe de la Coordinación de Servicios Modulares.

**** Jefe de Enseñanza de Servicios Modulares.

¹ Internista y neurólogo.

² Neuropsicóloga.

³ Neurocirujano.

⁴ Jefe del servicio de psiquiatría.

⁵ Jefe del servicio de neurofisiología.

⁶ Psiquiatra.

⁷ Jefe del servicio de neurocirugía.

⁸ Neurofisiólogo.

⁹ Residente de neurofisiología.

¹⁰ Residente de neurocirugía.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Silvia García. Coordinación de Neurociencias, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Félix Cuevas 540, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF.

E-mail: rolasil@yahoo.com.mx

Recibido: julio, 2006. Aceptado: septiembre, 2006.

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

La enfermedad de Parkinson es un padecimiento neurológico degenerativo y progresivo, cuya génesis no se ha esclarecido y no ha sido posible modificar la historia natural de la enfermedad.¹ Se calcula que un millón de personas en Estados Unidos son afectadas: 0.3% en la población general y 3% en los individuos entre 65 y 90 años de edad; 5 a 10% inician con la enfermedad antes de los 40 años. La expectativa de vida se reduce en los individuos con la enfermedad de Parkinson, pues tienen riesgo de muerte dos a cinco veces mayor.^{1,2}

En México, se manifiesta en 50 de cada 100,000 habitantes y los más susceptibles son los hombres. El promedio de edad de inicio es a los 55 años, aunque con la edad aumenta su frecuencia. Son muy pocos los casos en los que se manifiesta antes de los 40 años.³ En el ISSSTE se tienen registrados 456 pacientes con la enfermedad de Parkinson. Los síntomas más o menos constantes, en estos pacientes, son: temblores, bradiscinesia, rigidez y alteración de los reflejos posturales. Se distinguen por ser de inicio unilateral y progresan en un lapso de 6 a 15 meses; suelen tornarse bilaterales. El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es clínico y no existe ningún marcador biológico para establecer el diagnóstico definitivo ya que es histopatológico.⁴

Con el advenimiento de la levodopa, en la segunda mitad del siglo XX, hubo gran expectativa para estos pacientes, pues la importante reacción a dicho medicamento fue muy prometedora.⁵ La sorprendente reacción que se observa en 90% de los pacientes con la enfermedad de Parkinson, en las primeras fases del padecimiento, se considera de gran relevancia para el diagnóstico clínico del padecimiento.

Con el paso del tiempo, la experiencia con este y otros fármacos, como los agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoamino-oxidasa tipo B y los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, ha demostrado que poseen grandes ventajas; sin embargo, tienen efectividad relativa, ya que a largo plazo demuestran pobre control de los síntomas y manifiestan efectos secundarios. Los nuevos agonistas dopaminérgicos y los inhibidores de la monoamino-oxidasa tipo B son más caros que la levodopa o la selegiline y requieren pruebas más confiables para establecer su costo-efectividad. Aun así, la progresión de la enfermedad es inevitable; además, la eficacia,

tolerancia e inocuidad de los medicamentos declinan proporcionalmente y de manera directa con el tiempo de evolución del padecimiento. La levodopa controla muchos síntomas, pero su prescripción prolongada produce complicaciones motoras muy discapacitantes, como: fenómenos "on-off", fluctuaciones motoras, discinesias y el fenómeno de "fin de dosis".

La enfermedad de Parkinson es un trastorno de naturaleza motora; sin embargo, suelen aparecer síntomas neurovegetativos y del estado de ánimo en el curso de la enfermedad. Las manifestaciones depresivas se observan en 70 al 100% de los pacientes con dicho padecimiento.^{5,6} La magnitud de los síntomas es variable e intervienen diversos mecanismos, desde los psicodinámicos hasta la disminución en la síntesis de monoamidas.⁸ También, se han descrito alteraciones funcionales de las áreas frontales, el área motora suplementaria y la corteza prefrontal, ocasionadas por la alteración de las eferencias tálamo-corticales de los ganglios basales.^{9,10} El tratamiento está dirigido principalmente al mejoramiento de la función motora; no obstante, los pacientes manifiestan complicaciones por los efectos secundarios del tratamiento farmacológico, en especial en estadios avanzados,¹¹ lo cual tiene mayor efecto en la calidad de vida.¹²

Otros tratamientos utilizados son los quirúrgicos. La primera palidotomía se realizó en 1939 por Russel Meyers; éste señaló diversas complicaciones debido a que se realizaba con técnica abierta. En 1948, Spiegel y Wycis desarrollaron la técnica estereotáxica; en 1952, Cooper ligó de forma accidental la arteria coroidea anterior en un paciente con la enfermedad de Parkinson y destruyó el complejo palidotálámico aferente produciendo disminución de la rigidez, distonía y temblor contralateral sin producir hemiparesia. Las técnicas quirúrgicas históricas consistían en: resección cortical (Bucy y Klemme), capsulotomía interna (Browder), pedunculotomía (Walter), piramidotomía (Putnam) y rizotomías de las raíces posteriores, pero todas producían hemiparesia. La prescripción de levodopa, en el decenio de 1960, disminuyó de manera trascendental el número de operaciones. Al tener mayor experiencia con la administración de dicho fármaco y sus complicaciones motoras, nuevamente se intentaron procedimientos quirúrgicos como la palidotomía ventroposterolateral, la cual demostró ser útil en

el tratamiento de los pacientes que sufrían discinesias debilitantes inducidas por los medicamentos.

La estimulación cerebral profunda inició en la década de 1960, cuando el grupo de Grenoble en Francia, dirigido por Benabid y sus colaboradores,^{13,14} observó durante una talamotomía convencional, para tratar un paciente con temblor esencial, que se producía disminución de los síntomas cuando se efectuaba la estimulación directa durante la cartografía talámica, antes de realizar la lesionectomía. A estas observaciones le siguieron diversos estudios que demostraron la utilidad del procedimiento en el tratamiento del temblor esencial y en el parkinsoniano.^{15,16}

Con la estimulación eléctrica continua (altas frecuencias en el núcleo subtalámico a través de la implantación quirúrgica del dispositivo) se ha demostrado reducción de los síntomas motores de los pacientes con la enfermedad avanzada de Parkinson.^{17,18} En estudios de seguimiento se mejoró notablemente la movilidad y las discinesias disminuyeron hasta cinco años.¹⁹ Este tratamiento debe reservarse exclusivamente para los pacientes en quienes el beneficio sintomático será mayor que el riesgo quirúrgico.²⁰ Se ha demostrado que la neuroestimulación subtalámica produce notable mejoría clínica en los pacientes menores de 75 años con la enfermedad avanzada de Parkinson y con fluctuaciones motoras graves. Los pacientes que reciben la neuroestimulación tienen periodos más largos y mejor calidad en la movilidad, subsiguiente mejoría en el desarrollo de las actividades diarias y mayor bienestar emocional. No se modifican los aspectos cognitivos, el estado de ánimo y el funcionamiento psiquiátrico. La neuroestimulación es buena estrategia terapéutica para los pacientes seleccionados cuidadosamente con la enfermedad avanzada de Parkinson.²⁰

La ventaja del tratamiento con neuroestimulación es la disminución de los síntomas de manera similar a la talamotomía.^{13,14} Su reversibilidad y capacidad para ajustar los parámetros de estimulación, de acuerdo con las necesidades del paciente y la progresión de la enfermedad, posibilitan la colocación de un neuroestimulador bilateral sin que los pacientes tengan disartria, contrario a lo que sucede con la talamotomía bilateral en 55% de las ocasiones. Limoussin y col. demostraron las ventajas de la estimulación subtalámica bilateral.²¹ En los pacientes estudiados mejoró

la puntuación total motora en 67% y las actividades de la vida diaria en 86.6%. La rigidez y la acinesia son los parámetros que mostraron mayor mejoría. Las distonías del periodo "off" desaparecieron por completo. Se observan mejores resultados con la implantación bilateral.¹⁶ La estimulación eléctrica del núcleo subtalámico, en la pars interna del globo pálido, mejora significativamente la función motora en los pacientes en quienes ya no es eficaz el tratamiento médico.¹⁷ Las ventajas de la neuroestimulación y la palidotomía ventroposterolateral son poco notables en los periodos "on", pero en la fase "off" se observan resultados satisfactorios, lo cual debe tener muy claro el paciente que se somete a estos tratamientos. De la misma manera, se disminuye hasta 30% la dosis total de medicamentos antiparkinsonianos. Sin embargo, se tienen algunos casos en los que, posterior a una palidotomía ventroposterolateral, debe aumentarse la dosis de medicamentos antiparkinsonianos; son mejor tolerados por los pacientes ya que no muestran tantas discinesias.

Las desventajas de la neuroestimulación implican: costo elevado del neuroestimulador y cambio de baterías (promedio de tres a cinco años), depende de los parámetros y uso del mismo.

Las complicaciones posquirúrgicas más frecuentes de la neuroestimulación son las crisis convulsivas y los hematomas subdurales. Las complicaciones transitorias que se observan son parestesias contralaterales en la cara o las extremidades, desequilibrio, disartrias y distonías o contracciones tónicas de la cara o las extremidades contralaterales, las cuales desaparecen al ajustar los parámetros de estimulación.¹⁶

Algunos estudios sugieren que la neuroestimulación cerebral profunda es costo-efectiva en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, pues mejoran la calidad de vida de los pacientes, requieren menor administración y dosis de los fármacos.²²

Los pacientes que son aptos para el tratamiento quirúrgico (colocación del neuroestimulador) son los que se encuentran en etapas tardías, menores de 75 años, sin alteraciones psiquiátricas o demencia²³ y los que sufren discinesias debilitantes inducidas por los fármacos o fluctuaciones motoras a pesar del tratamiento médico adecuado. La decisión de someterse al tratamiento quirúrgico debe tomarse en

conjunto con el paciente, pues deben discutirse con claridad las ventajas y riesgos que se obtendrán. Estos procedimientos deben realizarse sólo en centros con experiencia quirúrgica estereotáxica y que dispongan de la cartografía intraneuronal intraoperatoria.

El concepto de "calidad de vida" ha cobrado gran importancia, ya que la supervivencia de la población ha mejorado. En 1984, la OMS definió la salud, como: el completo estado de bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedades. Este término evolucionó desde la definición conceptual hasta métodos objetivos, los cuales, mediante cuestionarios o instrumentos, generan escalas e índices que permiten determinar las dimensiones que conforman el estado de salud. En la actualidad, la salud de una persona se evalúa, más allá de su capacidad física, al tomar en cuenta su contexto social y salud mental.²⁴ La calidad de vida consiste en la sensación de bienestar que experimentan las personas; representa la suma de sensaciones subjetivas y personales de sentirse bien.

Debido a que la calidad de vida se basa en mediciones con variables de subjetividad, se desarrollaron métodos de evaluación válidos, reproducibles y confiables.²⁴

El cuestionario "The Parkinson's Disease Questionnaire" (PDQ-39) fue el primer instrumento específico para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con dicha enfermedad.²⁵ El PDQ-39 ha sido sujeto de adaptación al idioma y cultura castellana (PDQ-39 Spanish version, PDQ-39SV); dicha versión se acepta en aspectos de validez consistente y constructiva.²⁵ Implica ocho aspectos de la enfermedad de Parkinson, como: movilidad, actividades de la vida diaria, bienestar emocional, estigmas, apoyo social, cognición, comunicación y malestar corporal.²⁶ Cubre ocho escalas que representan los conceptos de salud utilizados con mayor frecuencia en los principales cuestionarios, así como aspectos relacionados con la enfermedad y el tratamiento.²⁷⁻²⁹

A principios de 1990, en Estados Unidos, se desarrolló el cuestionario de salud SF-36 para utilizarse en el Estudio de los Resultados Médicos (Medical Outcomes Study, MOS).²⁸ Es una escala genérica que proporciona el perfil del estado de salud para aplicarse en los pacientes con la enfermedad de Parkinson o en la población general. Evalúa la calidad de vida

relacionada con la salud en la población general y en subgrupos específicos, compara la gravedad de diversas enfermedades, detecta las ventajas de salud producidas por un amplio rango de tratamientos y valora el estado individual de salud de los pacientes.²⁹ Sus buenas propiedades psicométricas, evaluadas en más de 400 artículos³⁰ y diversidad de estudios realizados, permiten la comparación de resultados y lo convierten en uno de los instrumentos con mayor potencial en el campo de la calidad de vida relacionada con la salud. Está compuesto por 36 preguntas (*ítems*) que valoran los estados positivos y negativos de salud. Se desarrolló a partir de varios cuestionarios utilizados en el MOS y consta de 40 conceptos relacionados con la salud.²⁹ Este instrumento tiene gran validez, reproducibilidad y sensibilidad para detectar cambios en el aspecto clínico y poblacional.³¹ Por ejemplo, tiene gran validez para cubrir y distinguir la gravedad de la enfermedad de Parkinson en comparación con otras escalas, como: Hoehn y Yahr, Columbia y UPDRS; es sensible a los cambios importantes de los pacientes, los cuales no son identificados por las escalas clínicas.³²⁻³⁴ Los 36 *ítems* del cuestionario cubren las siguientes escalas: función física, papel físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, papel emocional y salud mental. Además, el SF-36 contiene un *ítem* de transición relacionado con el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior. Este *ítem* no se utiliza para el cálculo de ninguna escala, pero proporciona información útil acerca de los cambios percibidos en el estado de salud durante el año previo a la elaboración del SF-36.³⁵

El conocimiento fisiopatológico y las limitaciones farmacológicas dan a los pacientes con enfermedad de Parkinson la oportunidad de recibir un tratamiento quirúrgico que demuestra ser satisfactorio en el control de las manifestaciones motoras y quizá en las no motoras de dicho padecimiento; sin embargo, no se conoce qué efecto tiene sobre la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVO

Conocer el efecto del neuroestimulador cerebral profundo en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson, definida con pobre respuesta,

intolerancia o efectos adversos graves al tratamiento farmacológico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron 15 pacientes con diagnóstico clínico de la enfermedad de Parkinson que no manifestaron alteraciones estructurales en la tomografía o en la resonancia magnética nuclear del cerebro. Se descartaron las enfermedades que pudieran originar síndromes parkinsonianos, como trastornos metabólicos o depósitos de metales pesados. También, se realizó una extensa evaluación neuropsicológica y psiquiátrica para descartar trastornos cognitivos o psiquiátricos agregados. Cada paciente se evaluó por el Comité de Cirugía de Parkinson y Otros Trastornos Extrapiramidales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para dictaminar si eran aptos para la colocación de un neuroestimulador cerebral profundo. Se planteó a cada paciente seleccionado la posibilidad de realizarle el procedimiento quirúrgico por medio de estereotaxia, sus riesgos y ventajas. Una vez que el paciente y sus familiares aceptaron el procedimiento, firmaron un consentimiento informado. Se realizaron dos cuestionarios para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud: PDQ-39 versión en español y SF-36, mismos que se aplicaron previo al procedimiento quirúrgico y posteriormente a los 6 y 12 meses. Se realizó la escala de *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), en su parte III (Motora) que va de 0 a 108 puntos, para evaluar la condición motora del paciente; la mayor puntuación se designó como la peor condición. Además, se utilizó la escala de Schwab & England (0 a 100%), en la que la mejor función tiene la mayor puntuación. Ambas se realizaron en los tiempos establecidos (previo y posteriores a la intervención quirúrgica). Los parámetros del estimulador y el tratamiento farmacológico se ajustaron a tolerancia y respuesta.

Se utilizó análisis estadístico descriptivo para datos agrupados; éstos se calcularon con medidas de tendencia central, dispersión, posición y forma. Se incluyó la tabla de distribución de frecuencias (regla de Sturges) para el cálculo de los intervalos de clase.

Se realizó el análisis de Wilcoxon para calcular estadísticamente si existió mejoría real, posterior a la

colocación del neuroestimulador. En esta prueba se hizo la relación entre: mediciones prequirúrgicas, a los 6 y 12 meses, de cada cuestionario (POQ-39 y SF-36).

Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa "minitab release" versión 14.1 para windows.

RESULTADOS

Se incluyeron 15 pacientes con enfermedad complicada de Parkinson. Los límites de edad fueron 41 y 62 años; 73.3% eran hombres. El tiempo de evolución de la enfermedad, desde el inicio hasta el momento de su valoración, fue de 62 hasta 156 meses (mediana de 120 y promedio de 114.8 meses). El rango de Hoehn y Yahr fue de 1 a 5 (moda 3 y se modificó a 2 después de la cirugía). Los rangos de la escala de Schwab & England tuvieron 20% como mínimo (en una paciente) y máximo de 80%; el promedio fue de 61.33% y la mediana de 60%. Éstos se modificaron seis meses después de la intervención quirúrgica con promedio de 76% y mediana de 80%; a los 12 meses el promedio fue de 78% y mediana de 90%. La escala de UPDRS, en su rubro motor, antes de la cirugía identificó rangos entre 27 y 52 puntos, promedio de 39.07 y mediana de 41. A los seis meses el rango fue de 12 a 28 puntos, promedio de 19.2 y mediana de 18. A los 12 meses de la intervención: el puntaje mínimo fue de 6 puntos, máximo de 42, promedio de 17.27 y mediana de 13.

Antes del procedimiento quirúrgico la calidad de vida relacionada con la salud, determinada con el cuestionario SF-36, tuvo promedio de 53%, mediana de 55% y rango del 32 al 72%. Seis meses después de la colocación del neuroestimulador, se obtuvo valor mínimo de 27%, máximo de 85%, promedio de 59.53% y mediana de 58%. A los 12 meses el rango de calidad de vida fue de 34 y 90%; promedio de 66.4% y mediana de 67% (figura 1).

La calidad de vida relacionada con la salud, determinada con el cuestionario PDQ-39, tuvo rango de 19 y 69%; el promedio fue de 48.47% y la mediana de 49%. A los seis meses se observó un rango de 38 a 97%, mediana de 65% y promedio de 65.6%. Al aplicar los cuestionarios a los 12 meses se encontró como valor mínimo 32% y máximo 98%, el promedio fue de 67.73% y la mediana de 69% (figura 2).

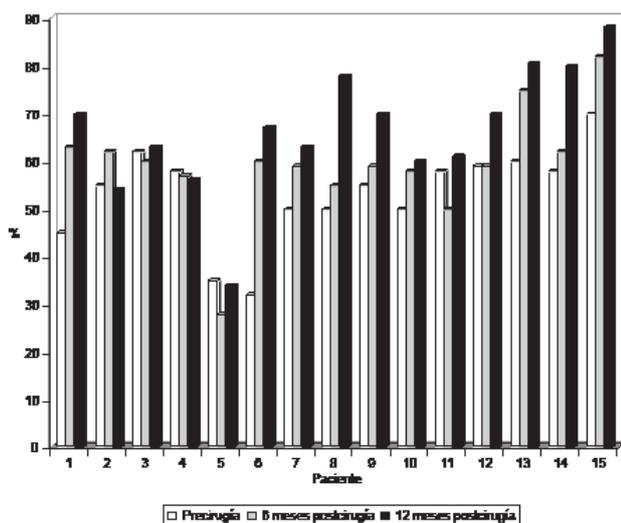


Figura 1. Mejoría en el puntaje del SF-36 posterior al procedimiento quirúrgico.

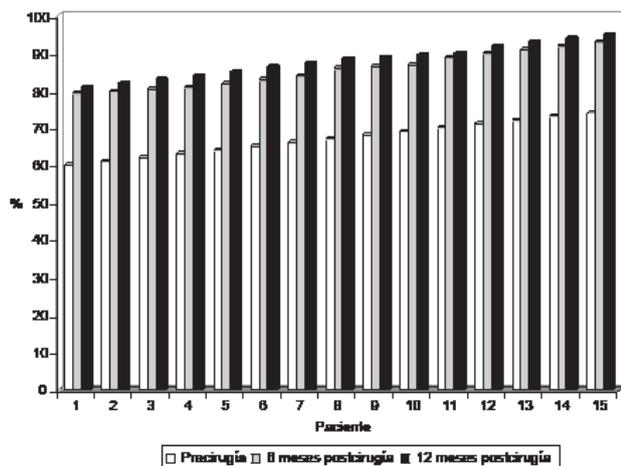


Figura 2. Mejoría en el puntaje del PDQ-39 posterior al procedimiento quirúrgico.

Se utilizó la prueba de Wilcoxon para relacionar y determinar si estadísticamente hubo mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario PDQ-39 a los 6 y 12 meses de la intervención quirúrgica). Se observó mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida a los 6 ($p < 0.002$) y 12 meses ($p < 0.003$).

De acuerdo con la prueba no paramétrica de Wilcoxon, con el cuestionario SF-36 se identificó mejoría a los 6 ($p < 0.033$) y a los 12 meses posteriores a la intervención quirúrgica ($p < 0.003$).

Al determinar si había diferencias con la escala de Schwab & England, se observó mejoría estadísticamente significativa ($p < 0.005$) a los 6 meses. Con la prueba de Wilcoxon, en la escala de Schwab & England, también hubo mejoría estadísticamente significativa ($p < 0.009$) 12 meses después de la intervención.

DISCUSIÓN

En este estudio se demostró la eficacia de la neuroestimulación en pacientes con la enfermedad avanzada de Parkinson y sus complicaciones motoras. En comparación con otras investigaciones, enfocadas sólo en la evaluación de las escalas motoras, en éste se utilizó la calidad de vida relacionada con la salud como propósito principal de estudio.^{17,19,36,37} En contraste con algunos trabajos, no se encontraron efectos de daño cognitivo,^{38,39} estado de ánimo⁴⁰ y comportamiento.⁴¹ La depresión tiene efectos importantes en el paciente acerca de la percepción de su enfermedad y los resultados del tratamiento, incluida la estimulación cerebral profunda.⁴² A pesar de estos distractores, creemos que la neuroestimulación es superior al tratamiento farmacológico.

De manera global, los pacientes mejoraron en la escala de Schwab & England, pero el promedio no fue tan marcado porque un paciente bajó su puntuación debido a complicaciones de infección local y de todo el sistema de estimulación; hubo rechazo crónico del material, se tuvo que retirar el neuroestimulador y solamente se prescribió tratamiento farmacológico. Lo mismo sucedió con el UPDRS motor, pero durante el tiempo que permaneció el neuroestimulador tuvo mejoría notable en su funcionalidad. Otro paciente evolucionó a atrofia de múltiples sistemas que empeoró su calidad de vida, respuesta motora y respuesta a la estimulación cerebral. Un tercer paciente tuvo inconsistencia en la resolución de ambos cuestionarios (PDQ-39 y SF-36) debido a problemas depresivos y de ansiedad, lo cual influyó en las respuestas de calidad de vida relacionada con la salud, ya que las preguntas son muy subjetivas en varios puntos.

La depresión es un factor significativo, por la variabilidad que demuestra en la concepción de calidad de vida, en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson. También, los efectos secundarios relacio-

nados con la cirugía, estimulación eléctrica o cambios en los medicamentos pueden influir en la calidad de vida. La calidad de vida relacionada con la salud puede empeorar en los pacientes que sufren efectos secundarios graves.^{43,44}

En este estudio se observó que la estimulación cerebral profunda mejora todos los aspectos relacionados con la calidad de vida de la enfermedad de Parkinson, que incluyen la función emocional y social. La estimulación cerebral profunda disminuye notablemente, pero de manera incompleta, los síntomas en los periodos "off". En los periodos "on" muestra poca o casi nula mejoría.

Por esta razón, la intervención quirúrgica es más recomendable y debe restringirse en pacientes con discapacidades graves (fluctuaciones motoras o discinesias) inducidas por levodopa.

La calidad de vida relacionada con la salud se basa en aspectos subjetivos de apreciación individual; por lo tanto, el efecto placebo no puede omitirse. Todos los estudios apoyan las ventajas motoras de la intervención quirúrgica, pues tiene efectos notables en la calidad de vida y vale la pena someterse al riesgo de la cirugía estereotáxica e intervenir al paciente antes de alcanzar un nivel o calidad de vida demasiado bajo. En el futuro se debe estudiar el efecto del tratamiento quirúrgico (estimulación cerebral profunda) en los cuidadores y familiares de los pacientes con la enfermedad avanzada de Parkinson.^{45,46}

La mejor calidad de vida social se explica por resultados satisfactorios en los periodos "off" de los síntomas motores y las discinesias. Éstos interfieren con el aspecto social, no sólo en la discapacidad funcional, sino en el "estigma" que generan los síntomas.

Estos resultados son similares a los de estudios internacionales; sin embargo, en investigaciones recientes se ha observado mejor respuesta porque a todos los pacientes se les ha colocado un neuroestimulador bilateral, lo cual incrementa el éxito en la respuesta.^{20,36,37,46}

Los excelentes resultados deben abrir nuevas perspectivas para realizar estos procedimientos con mayor frecuencia y dar el impulso necesario para la colocación de estimuladores cerebrales profundos bilaterales.⁴⁷ Debido a que la muestra de pacientes fue muy pequeña, es conveniente efectuar investigaciones

en una escala mayor y compararla con estudios internacionales (se tienen reportes de doble estimulación cerebral en 156 pacientes estudiados aleatoriamente). Es importante estar en conjunto con lo más innovador y vanguardista de todo el mundo.

REFERENCIAS

1. Morens DAM, Davis JW, Grandineti A, Rooss GW, et al. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality: a prospective study of middle-aged men. *Neurology* 1996;46:1044-50.
2. Luis ED, Marder K, Cote I, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1997;54:260-4.
3. Trujillo Z, Rodríguez Y, Corona T, Hernández J, et al. Enfermedad de Parkinson: una guía para el paciente, la familia y el médico. INN y N "MVS", México, 1995.
4. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease (first of two parts). *N Engl J Med* 1998;339:1044-53.
5. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-5.
6. Dierssen G, Gioino G. Correlación anatómica del hemibalismo. *Rev Clín Esp* 1961;82:283-305.
7. Hawker R. A large randomised assessment of the relative cost-effectiveness of different classes of drugs for Parkinson's disease. PD MED Protocol Version 6 March 2003.
8. Hamada I, DeLong MR. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limbs. *J Neurophysiol* 1992;68:1850-8.
9. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-8.
10. Parent A, Cicchetti F. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 1998;13:199-202.
11. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease (second of two parts). *N Engl J Med* 1998;339:1130-43.
12. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:308-12.
13. Benabid AL, Pollack P, Gao DM, Hoffmann D, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996;84:203-14.
14. Benabid AL, Pollack P, Gervason G, Hoffmann D, et al. Long term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403-6.
15. Caparros-Lefebvre D, Blond S, Vermersch P, et al. Chronic thalamic stimulation improves tremor and levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:268-73.
16. Gálvez Jiménez N, Lozano AE, Tasker R, Duff J, et al. Pallidal stimulation in Parkinson's disease patients with a prior unilateral pallidotomy. *Can J Neurol Sci* 1998;25:300-5.
17. The deep-brain stimulation for Parkinson's disease study group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-63.
18. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzous A, et al. Electrical

- stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-11.
19. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34.
 20. Günther Deuschl, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355(9):896-908.
 21. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91-5.
 22. Tomaszewski KJ, Holloway RG. Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a cost-effectiveness analysis. *Neurology* 2001;57:663-71.
 23. Saint Cyr JA, Trepanier LL, Lang AE, Lozano AM. Neuropsychological outcome of posteroventral pallidotomy in parkinsonian patients. *Mov Disord* 1996;11:161.
 24. Velarde-Jurado E, Avila-Figueroa C. Evaluación de la calidad de vida. *Salud Publica Mex* 2002;44(4):341-61.
 25. Martínez Martín P, Frades B, Jiménez Jimenez FJ, Condal M, et al. The POQ-39 Spanish version: reliability and correlation with the short-form health survey (SF-36). *Neurología* 1999;14(4):159-63.
 26. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greengall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 1995;4:241-8.
 27. Jenkinson C, Peto V, Fitzpatrick R, Greenhall R, Hyman N. Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson' disease: comparison of the short-form health survey (SF-36) and the Parkinson' and the Parkinson' disease questionnaire (PDQ-39). *Age Ageing* 1995;24:505-9.
 28. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) (I). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
 29. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine* 2000;25:3130-9.
 30. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002;324:1417.
 31. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit* 2005;19(2):135-50.
 32. Fitzpatrick R, Peto V, Jenkinson C, Greenhall R, Hyman N. Health-related quality of life in Parkinson's disease: a study of outpatient clinic attenders. *Mov Disord* 1997;12:916-22.
 33. Martínez-Martín P, Frades Payo B. Quality of life in Parkinson's disease: validation study of the PDQ-39 Spanish version. The Grupo Centro for Study of Movement Disorders. *J Neurol* 1998; 245 (Suppl 1):S34-S38.
 34. Ware JE Jr, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. Boston: New England Medical Center. 1993.
 35. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ*. 2002;324:1417.
 36. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito, D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* 2005;103: 956-67.
 37. Rodríguez-Oroz MC, Obeso JA, Houeto JL, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128:2240-9.
 38. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:2091-108.
 39. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999;46:217-23.
 40. Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, Geux P, et al. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology* 2002;59:1427-9.
 41. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:701-7.
 42. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee, Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease' results from an international survey. *Mov Disord* 2002;17:60-7.
 43. Hariz M, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Mov Disord* 2000;15:136-9.
 44. Escamilla-Sevilla A, Minguez-Castellanos F, Katati MJ, Martín-Linares JM, et al. Clinical utility of deep brain stimutility in an advnced Parkinson's disease. *Neurología* 2004;19(10):719-27.
 45. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:308-12.
 46. The Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 2002;17:60-7.
 47. Lagrange E, Krack P, Moro E, Ardouin C, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology* 2002;59:1976-78.

La mutación 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa y el aumento de homocisteína en pacientes mexicanos con un estado de trombofilia

Israel Parra Ortega,* Roberto A. Estrada Gómez,* María Olga Guzmán García*

RESUMEN

Antecedente: la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y aterotrombosis. Los individuos con la mutación 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (677 MTHFR) tienen mayor predisposición a padecer esas enfermedades.

Objetivo: determinar la relación entre la mutación 677 MTHFR y el aumento de la concentración de homocisteína plasmática.

Pacientes y métodos: en el estudio se incluyeron 70 pacientes mexicanos con trombofilia que se dividieron en tres grupos: 1) portadores homocigotos (11) de la mutación 677 MTHFR, 2) heterocigotos (33) de la mutación 677 MTHFR y 3) homocigotos normales (26). Se cuantificó la concentración plasmática de homocisteína de todos los pacientes y se buscó la relación de ésta con los genotipos.

Resultados: sólo se encontraron dos (2.85%) pacientes con aumento en la concentración plasmática de homocisteína, uno con 45.73 $\mu\text{mol/L}$, de genotipo heterocigoto, y otro con 25.9 $\mu\text{mol/L}$, homocigoto para la mutación 677 MTHFR. La cifra plasmática promedio de homocisteína en los tres grupos fue: 10.33 $\mu\text{mol/L}$ en homocigotos para la mutación, 10.15 $\mu\text{mol/L}$ para heterocigotos y 9.3 $\mu\text{mol/L}$ para los homocigotos normales. En la comparación de homocigotos normales con heterocigotos se halló una $p = 0.55$, en la de los homocigotos normales con homocigotos una $p = 0.31$ y en la de heterocigotos con homocigotos una $p = 0.46$. No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes genotipos y la concentración de homocisteína.

Conclusiones: en este estudio se demuestra que la mutación 677 MTHFR no aumenta la concentración plasmática de homocisteína en pacientes mexicanos. El mecanismo implicado en el incremento de la misma puede ser inducido por otros defectos en las diferentes proteínas que intervienen en su metabolismo.

Palabras clave: hiperhomocisteinemia, homocisteína, metilentetrahidrofolato reductasa.

ABSTRACT

Background: The hyperhomocystinemia has been considered an independent risk factor for atherosclerosis and atherotrombosis. The individuals with the 677 C>T mutation in the gene for 5,10 methyltetrahydrofolate reductase (677 MTHFR) are at highest risk.

Objective: To determine the relationship between 677 mutation MTHFR and the increased plasmatic homocysteine levels.

Patients and methods: 70 Mexican patients with a thrombophilia state were classified in three groups: 1) homozygote (11) 677 mutation MTHFR, 2) heterozygote 677 mutation MTHFR (33) and 3) normal homozygote (26). The homocysteine plasmatic levels were calculated and then, we searched the relation of the genotypes with the plasmatic homocysteine levels.

Results: We only found two (2.85%) patients with high homocysteine plasmatic levels, one with 45.73 $\mu\text{mol/L}$ and heterozygote genotype, and other with 25.9 $\mu\text{mol/L}$ and homozygote genotype. The median plasmatic homocysteine levels in the three groups were: homozygote mutation 10.33 $\mu\text{mol/L}$; heterozygote mutation 10.15 $\mu\text{mol/L}$ and 9.3 for the normal homozygote. There was not a statistically significant difference among the genotypes and the homocysteine plasmatic levels.

Conclusions: In this study it has been demonstrated that 677 mutation MTHFR was not associated with high plasmatic homocysteine levels in Mexican patients. The mechanism implied can be caused by other defects in the different proteins present in the homocysteine metabolism.

Key words: hyperhomocystinemia, homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase.

* Laboratorios Clínicos de Puebla.

Correspondencia: Dr. Israel Parra Ortega. Laboratorios Clínicos de Puebla. Boulevard Díaz Ordaz 808, colonia Anzures, Puebla, Puebla. Tel.: (01-222) 2438100. E-mail: i_parra29@hotmail.com
Recibido: agosto, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

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

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y aterotrombosis.¹ La homocisteína se forma a partir del metabolismo de la metionina² por medio de reacciones de transmetilación.³ Las principales enzimas implicadas en este sistema metabólico son la cistationina β sintetasa,⁴ la metionina

sintetasa y la metilentetrahidrofolato reductasa;⁵⁻⁸ las vitaminas B₆ y B₁₂ participan en forma de coenzimas y el ácido fólico como sustrato.⁹ Se han descrito varias mutaciones que afectan a las enzimas mencionadas anteriormente,⁶⁻⁸ ya sea en su funcionalidad, cantidad o en ambas, lo que da como consecuencia un aumento de la concentración de homocisteína en el plasma y los tejidos. La mutación más frecuente es la 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (677 MTHFR),¹⁰ que produce una disminución en la actividad enzimática.¹¹ En la población caucásica, su incidencia es de aproximadamente 40% para los estados heterocigotos y de 10% para los homocigotos. Los pacientes afectados suelen experimentar una elevación de las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Una dieta deficiente en vitaminas B₆ y B₁₂ o en los folatos incrementa la probabilidad de tener altas concentraciones de homocisteína, en particular si se es portador homocigoto para la mutación 677 MTHFR.¹²

PACIENTES Y MÉTODOS

En la investigación de la mutación 677 MTHFR se incluyeron 70 pacientes mexicanos con estado de trombofilia, que se dividieron en tres grupos de acuerdo con su genotipo: 1) portadores homocigotos (11) de la mutación 677 MTHFR, 2) heterocigotos (33) de la mutación 677 MTHFR y 3) homocigotos normales (26). Se cuantificó la concentración plasmática de homocisteína de todos los pacientes y se buscó la relación de los genotipos con el aumento de esta cifra.

La mutación 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa se detectó según el método de Kluijtmans, et al.¹⁰ Para determinar el genotipo, la ampliación se sometió a una digestión con la enzima *HinfI*.

La cuantificación plasmática de homocisteína se hizo por medio de inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia (FPIA). El punto de corte para la concentración de homocisteína plasmática se estableció en 20 µmol/L.

RESULTADOS

De los 70 pacientes con un estado de trombofilia estudiados en los distintos grupos (figuras 1, 2 y 3) sólo

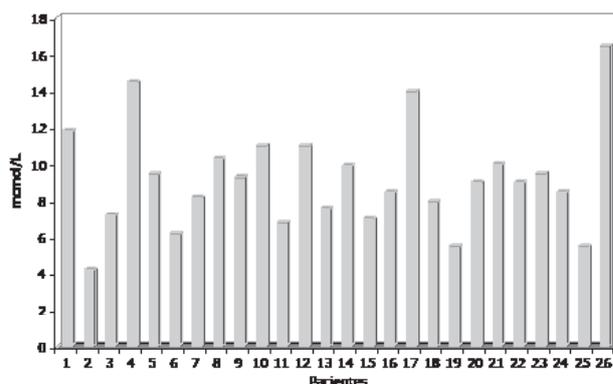


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de homocisteína en 26 pacientes trombofílicos con genotipo normal para 677 MTHFR.

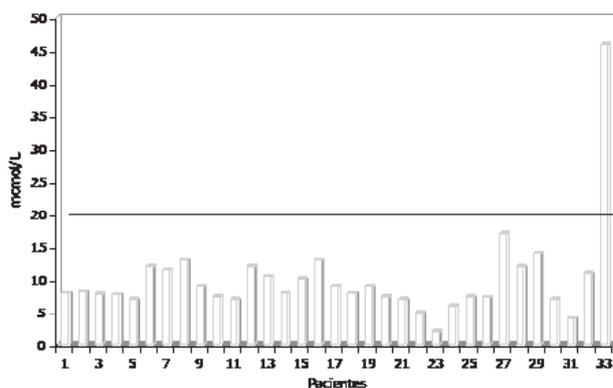


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de homocisteína en 33 pacientes trombofílicos con genotipo heterocigoto para 677 MTHFR.

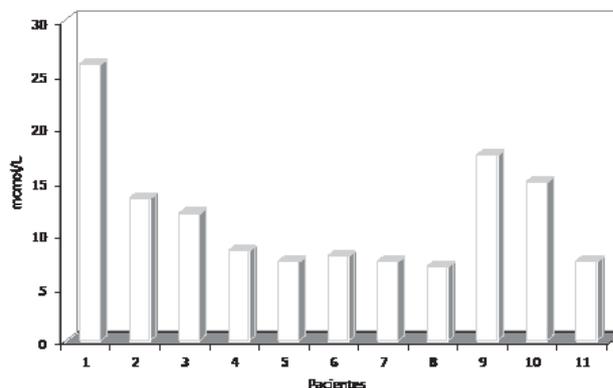


Figura 3. Concentraciones plasmáticas de homocisteína en 11 pacientes trombofílicos con genotipo homocigoto para 677 MTHFR.

dos (2.85%) tuvieron un aumento en la concentración plasmática de homocisteína, uno con 45.73 µmol/L

y genotipo heterocigoto, y otro con 25.9 $\mu\text{mol/L}$ y homocigoto para la mutación 677 MTHFR.

La concentración plasmática promedio de homocisteína en los tres grupos fue de: 10.33 $\mu\text{mol/L}$ para los pacientes homocigotos para la mutación, 10.15 $\mu\text{mol/L}$ para los heterocigotos y 9.3 $\mu\text{mol/L}$ para los homocigotos normales. En la comparación de homocigotos normales con heterocigotos se encontró una $p = 0.55$; en la de homocigotos normales con homocigotos, una $p = 0.31$ y en la de heterocigotos con homocigotos una $p = 0.46$. No hubo ninguna diferencia significativa estadísticamente entre los distintos genotipos y la concentración de homocisteína (figura 4).

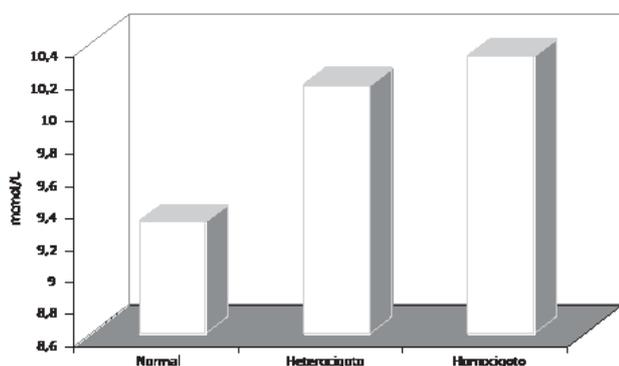


Figura 4. Genotipos y promedios de la concentración plasmática de homocisteína.

CONCLUSIONES

Sin duda, la homocisteína es un marcador independiente del riesgo trombótico, por lo que sus concentraciones deberían determinarse de manera rutinaria.¹ Ya se han descrito los mecanismos por medio de los cuales el aumento plasmático de la homocisteína induce un episodio trombótico; sin embargo, conviene destacar los más importantes: el daño endotelial y la activación plaquetaria.¹³⁻¹⁶

Los resultados de este estudio señalan que la mutación 677 MTHFR no aumenta la concentración plasmática de homocisteína en pacientes mexicanos. El mecanismo implicado en el incremento de la misma puede ser estimulado por defectos en las diferentes proteínas que intervienen en su metabolismo.

La mutación 677 MTHFR causa principalmente daño en la pared vascular.¹⁶ Las deficiencias de las vitaminas B₆ y B₁₂ y de ácido fólico tienen una estre-

cha relación con el aumento de las concentraciones de homocisteína¹⁵ y son el origen de casi dos terceras partes de las hiperhomocisteinemias. Los ancianos tienen mayor riesgo de sufrir esta enfermedad.¹² Los resultados de diversas investigaciones respaldan estos hallazgos.¹³⁻¹⁵ La complementación vitamínica ayuda a reducir las concentraciones de homocisteína y a minimizar el riesgo de experimentar episodios trombóticos.¹⁶

REFERENCIAS

- D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997;90:1-11.
- Wilson A, Leclere D, Rosenblatt DS, Gravel RA. Molecular basis for the methionine synthase reductase deficiency in patients belonging to the cblE complementation group of disorders in folate/cobalamin metabolism. *Hum Mol Genet* 1999;8:2009-16.
- Li YN, Gulati S, Baker PJ, et al. Cloning, mapping and RNA analysis of the human methionine synthase gene. *J Mol Genet* 1996;5:1851-8.
- Kraus JP, Miroslav J, Viktor K, et al. Cystathionine B-synthase mutations in homocystinuria. *Hum Mutat* 1999;13:362-75.
- Gallager P, Meleady R, Shields D, et al. Homocysteine and risk of coronary heart disease: evidence for a common gene mutation. *Circulation* 1996;94:2154-8.
- Sibani S, Christensen B, O'Ferrell E, et al. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat* 2000;15:280-7.
- Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe MTHFR deficiency. *Am J Hum Genet* 1995;1052-9.
- Morita H, Taguchi JI, Kurihara H, et al. Genetic polymorphism of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 1997;95:2032-6.
- Verhoef P, Stampfer M, Buring J, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B₆, B₁₂ and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845-59.
- Kluijtmans LAJ, Van den Heuvel LPWJ, Boers GHJ, Frosst P, Stevens EMB, Van Oost BA. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocystinemia: a common mutation in the methyltetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35-41.
- Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. *Circulation* 1996;94:2410-6.
- Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, et al. The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1157-62.
- Verhoef P, KoK F, Kruyssen D, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:989-95.

14. Holmes ZR, Regan L, Chilcota I, Cohen H. The 677 MTHFR gene is not predictive of risk for recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1999;105:98.
15. Hopkins P, Wu L, Wu J, et al. Higher plasma homocysteine and increased susceptibility to adverse effects of low folate in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1314-20.
16. Coppola A, Davi G, De Stefano V, Mancini F, et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Throm Hemost* 2000;26:243-54.

Medicina interna "on call" 4ª ed.

736 pág. 11.5 x 17.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2006

ISBN 970-10-5874-7

AUTOR: HAIST, S. Professor of Medicine and Residency Program Director, Department of Internal Medicine, University of Kentucky Medical Center, Lexington, Kentucky.

Como parte de la serie "on call", cuyo propósito es conformar una colección de referencia rápida y a la mano para el tratamiento de las enfermedades más comunes en la medicina, esta edición realizada por el Dr. Haist, del Centro Médico de la Universidad de Kentucky, presenta una revisión completa de la evaluación inicial y tratamiento de más de 60 de los problemas más frecuentes que se ven a diario en las guardias de medicina interna.

Su formato de guardia único está organizado para tener acceso rápido a la información esencial que se requiere para tratar a los pacientes de manera eficiente, desde los problemas más comunes de la guardia con respecto a las pruebas diagnósticas, hasta las opciones terapéuticas más modernas. Incluye además una guía esencial para la interpretación de pruebas de laboratorio y procedimientos clínicos, así como una referencia rápida a los medicamentos más usuales, incluyendo fármacos genéricos, vitaminas, minerales y productos naturales, tanto para su uso como para su detección en casos de pacientes que toman varios medicamentos. Un libro esencial y de constante consulta que debe estar en cualquier momento de la guardia, en el consultorio y en su bata.

CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica

720 pág. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005

ISBN 970-10-5480-6

AUTORES: PAPADAKIS, A. M. Professor of Clinical Medicine; Associate Dean for Students Affairs, School of Medicine, University of California, San Francisco. MCPHEE, J. S. Professor of Medicine, Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco.

Obtener información fidedigna y rápida en el momento oportuno es un elemento indispensable en la práctica clínica, por lo que **CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica** brinda soluciones inmediatas al reto que representan los problemas del ejercicio clínico y hospitalario, proporcionando respuestas clínicas autorizadas extraídas de una de las fuentes de información médica más fiables: *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*.

Cuando se requiere información diagnóstica y opciones de tratamiento precisas de más de 850 trastornos en una publicación manejable en cualquier circunstancia, la elección es **CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica**.

Incluye además un índice diagnóstico único y de gran utilidad que relaciona el diagnóstico diferencial de más de 400 síntomas y signos, y consejos rápidos respecto a cuándo ingresar y remitir a los pacientes.

Los pasos clínicos, diagnósticos diferenciales y opciones terapéuticas, guía para seleccionar pruebas de laboratorio y estudios de imágenes forman parte de esas decisiones diarias que todo médico enfrenta en el momento de la consulta y con **CURRENT CONSULT: MEDICINE** el reto de la práctica clínica se vuelve una oportunidad para mejorar la salud de nuestros pacientes.

Comparación de dos estrategias educativas en relación con la insuficiencia renal crónica

Luisa Isabel Mortera Sánchez,* Juventino Barrera Monit,** Teresa Benavides Caballero,*** Myriam Insfrán Sánchez****

RESUMEN

Objetivos: diseñar y validar un instrumento para evaluar la aptitud clínica en el manejo de pacientes con insuficiencia renal crónica, y comparar los alcances de una estrategia promotora de la participación con los de una estrategia tradicional en residentes de primer año de medicina interna.

Participantes y métodos: se diseñó un instrumento de 106 enunciados con dos casos clínicos reales. El proceso de validación lo realizaron dos médicos internistas y tres nefrólogos en tres rondas. De acuerdo con las puntuaciones, se establecieron niveles de aptitud: muy alto, alto, medio, bajo, muy bajo y explicado por azar. Se realizó un estudio cuasiexperimental con 13 residentes de medicina interna de primer año con sede en diferentes hospitales, quienes fueron asignados a dos grupos y llevaron a cabo una estrategia educativa participativa ($n = 7$) y una tradicional ($n = 6$). El instrumento de medición se aplicó al inicio y al final de las estrategias.

Resultados: el instrumento tuvo una consistencia de 0.76 con la prueba de Kuder-Richardson. Al inicio de las estrategias no se encontró diferencia estadística significativa entre ambos grupos con la prueba U de Mann-Whitney. Posterior a la estrategia participativa aumentó la aptitud clínica de los niveles muy bajo y bajo a los niveles bajo y medio. Los resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0.025$) con la prueba de Wilcoxon.

Conclusiones: se notó una evolución de la aptitud clínica después de una intervención educativa que promovía la participación. El tipo de estrategia educativa fue determinante en el desarrollo de la aptitud clínica.

Palabras clave: aptitud clínica, estrategia educativa, insuficiencia renal crónica, medicina interna.

ABSTRACT

Objectives: To design and to validate an instrument to evaluate the clinical aptitude in the handling of patient with chronic renal failure and to compare reaching of a promoter of the participation strategy with those of a traditional one in the first-degree residents.

Participants and methods: An instrument of 106 questions was built with two real clinical cases. Two medical internists and three nephrologists carried out the validation process in three cycles. According to the punctuations aptitude levels settled down: very high, high, middle, low, very low, and explained by chance. We accomplished a quasiexperimental study of 13 first-degree residents of internal medicine, assigned into two groups, in different hospitals. They carried out the educational participative strategy ($n = 7$) and the traditional one ($n = 6$), and applied the instrument at the beginning and the end of both.

Results: It was obtained an instrument consistency of 0.76 with the test of Kuder-Richardson. At the beginning of the strategies, it was not found a significant statistical difference between the groups with the U test of Mann-Whitney. After the participative strategy, the clinical aptitude increased from very low and lower levels to lower and medium ones. The results were statistically significant ($p < 0.025$) with the test of Wilcoxon.

Conclusions: There was an evolution of the level of clinical aptitude after an educational intervention promoter of the participation. The kind of educational strategy was decisive in the development of the clinical aptitude.

Key words: clinical aptitude, educational strategy, chronic renal failure, internal medicine.

* Nefróloga adscrita al Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona 33, IMSS, Nuevo León.

** Médico familiar.

*** Médico familiar con maestría en educación.

**** Pediatra con maestría en educación adscrita al Centro de Investigación Educativa y Formación Docente, IMSS, Nuevo León.

Correspondencia: Dra. Luisa Isabel Mortera Sánchez. Palacio de Justicia 830, colonia Anáhuac, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, CP 66450, México. E-mail: luisamortera@hotmail.com
Recibido: julio, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

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

Teorías del aprendizaje, como la conductista con el condicionamiento operativo,¹ la cognoscitivista surgida en 1920 y la constructivista difundida en 1932,² han influido en el desarrollo de estrategias educativas, como la enseñanza programada por objetivos; la educación basada en normas de competencia orientada a fomentar la capacidad para realizar en forma competente actividades asociadas, entre otras, a la función productiva; el aprendizaje basado en problemas —esta propuesta educativa hace responsable al estudiante de obtener

la información ofrecida y regulada por el maestro—; la medicina basada en evidencia, desarrollada por la McMaster Medical School of Canada, a través de la cual se hace uso de investigaciones contemporáneas para tomar decisiones clínicas, en ocasiones desarrolladas en marcos diferentes a la práctica médica,³ y la competencia clínica profesional, constituida por los conocimientos y las habilidades, para tratar de resolver situaciones de la práctica profesional.⁴ Desde otro enfoque se ha propuesto la *aptitud clínica*, que involucra la capacidad y la disposición para la resolución de problemas clínicos reales de diferentes grados de complejidad. En la educación para la participación, el profesor y el alumno dejan de ser trasmisor y receptor, respectivamente, en el proceso del aprendizaje.⁵ El profesor propicia condiciones favorables, orientando al alumno a buscar información que contraste y confronte reflexivamente con su experiencia, vinculando la teoría con la práctica. Con este enfoque se han realizado trabajos de investigación en los que se han elaborado instrumentos que evalúan la aptitud a través de indicadores específicos del proceso educativo desarrollado^{6,7} y otros en los que se comparan las estrategias promotoras de la participación y las estrategias educativas tradicionales, con una clara ventaja de la primera.⁸

De acuerdo con las estrategias educativas por objetivos, por normas de competencia, se han construido instrumentos para evaluar el grado de aprendizaje, entre ellos se encuentran los de preguntas directas o de opción múltiple. Con base en estrategias como la de competencia clínica profesional, recientemente se creó el OSCE (*objective structured clinical examination*); en él, el estudiante rota por varias estaciones donde se representan situaciones que ocurren en la práctica profesional diaria del médico, o pueden usarse pacientes simulados, lo que, aunque semeja la práctica clínica, no refleja el grado de complejidad de los pacientes reales ni el medio ambiente en el que se desarrolla la actividad médica.^{9,10} Esta herramienta no ha mostrado consistencia en las evaluaciones.¹¹ En el caso de la aptitud clínica se usan instrumentos con casos clínicos reales, en los que el alumno confronta críticamente su experiencia con los nuevos conocimientos para decidir su respuesta al enjuiciar y proponer alternativas.¹²

Según datos de la Secretaría de Salud, en México las nefropatías son la novena causa de mortalidad, la mayor parte por insuficiencia renal crónica o por sus

complicaciones. Es necesario que los médicos desarrollen la aptitud clínica para su abordaje, con el fin de evitar acciones rutinarias e irreflexivas que en la actualidad son práctica común y que pueden explicar el desarrollo de complicaciones clínicas. Los objetivos de este estudio fueron elaborar y validar un instrumento para evaluar la aptitud clínica hacia el paciente con insuficiencia renal crónica, y comparar los alcances de una estrategia promotora de la participación con los de una estrategia tradicional para desarrollar la aptitud clínica en residentes de medicina interna en insuficiencia renal crónica.

PARTICIPANTES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio cuasiexperimental, longitudinal y prospectivo.

Variables

• Independientes

1. La *estrategia promotora de la participación* es el proceso educativo en el que el profesor promueve el desarrollo de la aptitud clínica, facilitando la elaboración del conocimiento por el alumno, mediado por la crítica, al abordar los contenidos del programa a través del debate y la confrontación de diferentes puntos de vista, que se defienden o rechazan para aceptar las opiniones mejor sustentadas en la discusión de casos clínicos reales.

2. La *estrategia tradicional* se define como el proceso educativo en el que se trasmite y regula el conocimiento del profesor al alumno, promoviendo la capacidad para recordar la información adquirida.

• Dependientes

1. La *aptitud clínica* es la capacidad del médico para identificar situaciones problemáticas complejas, que al enfrentarlas en forma crítica (dando valor tanto a su experiencia como al acervo de información del cual se dispone) le permite interpretar, decidir o actuar, haciendo una diferencia entre lo apropiado, oportuno, útil o benéfico de lo inapropiado, precipitado, extemporáneo, inútil o perjudicial. Se identifica a través de los siguientes indicadores:

1) *Reconocimiento de factores de riesgo*: análisis de antecedentes que se vinculan con la mala evolución del paciente.

2) *Reconocimiento de indicios clínicos*: identificación de signos y síntomas como parte de una o más enfermedades y la capacidad de integrarlos mediante hipótesis diagnósticas, sindromáticas o nosológicas congruentes.

3) *Uso de recursos diagnósticos*: reconocimiento de recursos paraclínicos y su uso correcto e indispensable para permitir identificar una enfermedad.

4) *Uso de recursos terapéuticos*: utilización de conductas correctas e indispensables para el tratamiento de una enfermedad.

5) *Omisión de conducta*: se refiere a la omisión de conductas convenientes e indispensables que pueden ser o no perjudiciales referidas a diagnóstico y a tratamiento (iatrogénicos y no iatrogénicos).

6) *Comisión de conducta*: es la realización de conductas innecesarias o inconvenientes, referidas a diagnóstico y tratamiento (iatrogénico y no iatrogénico).

Población

Residentes de primer año de medicina interna adscritos a dos hospitales generales de zona del Instituto Mexicano del Seguro Social de Nuevo León, México (n = 13), que aceptaron participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron contestar menos de 90% de los enunciados del instrumento de medición antes o después de la intervención educativa, tener menos de 90% de asistencia y entregar menos de 90% de las tareas contestadas. No se excluyó a ningún residente.

Estrategias educativas

1. *Estrategia promotora de la participación*: Se desarrolló en el grupo experimental (n = 7), en dos fases:

a. En una primera fase fuera del aula se distribuyó a los alumnos la tarea con cinco días de anticipación. Estas tareas estaban constituidas por casos clínicos reales con sus respectivas guías, formados por enunciados con opción de respuesta "falso", "verdadero" y "no sé", que debían contestar con argumentos desarrollados con base en la contrastación de su experiencia con las fuentes consultadas.

b. La segunda fase se desarrolló en el aula mediante discusiones grupales plenas, tomando como punto de partida la tarea. En cada caso clínico se confrontaron los puntos de vista de cada participante (residentes y profesor), y la fuerza de los argumentos que fundamentaban las respuestas le dio a los integrantes de las

sesiones la oportunidad de construir su conocimiento. El profesor coordinó la actividad, procurando que surgiera el debate; además, resaltó lo que le pareció relevante, pertinente, o ambos, externó su punto de vista, que también fue debatido y enjuiciado por los alumnos. Cada alumno presentó su punto de vista y lo defendió si lo consideró fuerte, relevante y pertinente en relación con los demás, pero se dio la oportunidad de aceptar su debilidad en caso necesario.

2. *Estrategia tradicional*: en el grupo control (n = 6) se realizó un curso en el que el profesor proporcionó a los alumnos los contenidos que debían revisarse y los objetivos a cumplir. De acuerdo con la programación, se revisaron los temas. Los alumnos tenían que leer y memorizar la información asignada a cada sesión. El profesor expuso el tema, apoyado en diapositivas, y respondió o cuestionó a los alumnos; al terminar, se lograron conclusiones grupales.

Cada estrategia se realizó en hospitales diferentes, aunque se cubrieron los mismos contenidos, con una duración de aproximadamente 24 horas a lo largo de dos meses.

Construcción y validación del instrumento de medición

Se construyó un instrumento de evaluación de aptitud clínica con dos casos clínicos reales de pacientes con insuficiencia renal crónica que requerían tratamiento dialítico. Estos casos permitieron explorar orígenes, factores de riesgo, aspectos diagnósticos y terapéuticos, indicaciones, contraindicaciones, complicaciones y monitorización del tratamiento de sustitución de la función renal, con los seis indicadores mencionados. El instrumento fue validado por tres nefrólogos y dos médicos internistas en ejercicio de la profesión y con actividades docentes. Se realizaron tres rondas en forma independiente, en relación con la pertinencia de los casos, los enunciados y las respuestas correctas hasta lograr una concordancia mínima entre cuatro de cinco expertos. En su origen, el instrumento estaba integrado por 122 enunciados; se eliminaron 16, lo que dejó un instrumento de 106 enunciados con tres tipos posibles de respuesta: "falso", "verdadero" y "no sé". Las opciones de respuesta fueron 50 verdaderas y 56 falsas. La distribución de los enunciados por indicadores se hizo de la siguiente forma:

1. Reconocimiento de factores de riesgo, 14 enunciados (13%).
2. Reconocimiento de indicios clínicos, 31 enunciados (30%).
3. Uso de recursos diagnósticos, 18 enunciados (17%).
4. Uso de recursos terapéuticos, 13 enunciados (12%).
5. Omisión de conducta, 15 enunciados (14%).
6. Comisión de conducta, 15 enunciados (14%).

Se aplicó una prueba piloto a residentes de medicina interna de un hospital ajeno al estudio y a residentes de nefrología para valorar la claridad de los enunciados.

Las respuestas correctas sumaron un punto, las incorrectas restaron un punto y las contestadas "no sé" no sumaron ni restaron puntos. El instrumento se aplicó al inicio y al final de cada estrategia y los resultados fueron evaluados por una persona ajena a la investigación. Se establecieron cinco niveles de aptitud de acuerdo con la prueba de Pérez-Padilla y Viniegra a la puntuación del instrumento de medición, después de estimar el azar, que fueron: muy bajo, bajo, medio, alto y muy alto.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con pruebas no paramétricas, con un nivel de significancia $p < 0.05$. La consistencia del instrumento se determinó con la prueba de Kuder-Richardson. Se utilizó el método para calcular el azar de Pérez-Padilla y Viniegra.¹³ Con la prueba de Wilcoxon se estimaron los cambios de cada grupo antes y después de la intervención educativa y con la prueba U de Mann-Whitney se compararon dos grupos independientes.

Cuadro 2. Niveles de calificación de residentes de medicina interna antes y después de las intervenciones educativas

Niveles	Puntuación	Grupo control		Grupo experimental	
		Antes n (+)	Después n (*)	Antes n (*)	Después n (*)
Muy alto	(88-106)				
Alto	(71-87)				
Medio	(54-70)	1 (0.17)	2 (0.33)	1 (0.24)	4 (0.57)
Bajo	(37-53)	5 (0.83)	3 (0.50)	3 (0.43)	3 (0.43)
Muy bajo	(20-36)		1 (0.17)	3 (0.43)	
Azar†	(≤19)				

N: número de residentes.

*: proporción. †: fórmula de Pérez-Padilla y Viniegra.

RESULTADOS

La consistencia interna del instrumento de medición fue de 0.76 con la prueba de Kuder-Richardson. Se realizó es estudio por mitades, sin que se encontrara diferencia significativa usando la U de Mann-Whitney.

En el cuadro 1 se observa que no hubo diferencia significativa entre los dos grupos antes de la intervención educativa; sin embargo, sí existió después de la estrategia promotora de la participación ($p < 0.025$), a favor del grupo experimental.

Cuadro 1. Aptitud clínica en dos grupos de residentes de medicina interna antes y después de las intervenciones educativas

Intervención	Mediana*(rango)		p†
	Grupo C	Grupo E	
Antes	47 (37-57)	38 (25-54)	< 0.59
Después	47 (21-69)	55 (51-62)	< 0.15
p‡	ns	< 0.025	

*: la máxima puntuación fue 106. p†: prueba U de Mann-Whitney; p‡: prueba de Wilcoxon. C: grupo control (estrategia tradicional). E: grupo experimental (estrategia promotora de la participación).

Antes de las estrategias educativas, el nivel de aptitud clínica fue muy bajo en el grupo control y en el experimental muy bajo y bajo. Después de la estrategia promotora de la participación, el grupo experimental alcanzó un nivel medio (cuadro 2). Cuando se investigó si hubo cambios tras seguir una estrategia educativa, en el grupo que llevó una estrategia promotora de la participación se encontró aumento de la aptitud clínica en cinco de los seis indicadores y fue significativo ($p < 0.025$) en tres de ellos: uso de recursos terapéuticos, omisión de conducta y comisión de conducta (cuadro 3).

Cuadro 3. Comparación por indicadores de aptitud clínica en dos grupos de residentes de medicina interna antes y después de las estrategias educativas

Indicadores	(*)	Mediana					
		Grupo control			Grupo experimental		
		Antes	Después	p†	Antes	Después	p†
1. Reconocimiento de factores de riesgo	(14)	8	6	ns	3	7	ns
2. Reconocimiento de indicios clínicos	(31)	11	17	ns	12	13	ns
3. Uso de recursos diagnósticos	(18)	14	13	ns	12	12	ns
4. Uso de recursos terapéuticos	(13)	5	7	ns	5	10	<0.025
5. Omisión de conducta	(15)	7	8	ns	2	7	<0.025
6. Comisión de conducta	(15)	1	-2	ns	3	8	<0.025

*: puntuación máxima del indicador. †: prueba de Wilcoxon.

No hubo diferencias al comparar ambos grupos por indicadores antes de las estrategias; sin embargo, después de ellas, el nivel de aptitud clínica fue estadísticamente significativo a favor del grupo experimental ($p < 0.05$) en reconocimiento de factores de riesgo, uso de recursos terapéuticos y comisión de conducta (cuadro 4).

Ambos grupos, integrados por médicos en formación para la especialidad de medicina interna que por primera vez son responsables de pacientes con insuficiencia renal, no tuvieron diferencias significativas antes de realizar las estrategias educativas. En forma general, y al compararlos en cada indicador, tenían una baja o muy baja aptitud clínica.

Cuadro 4. Comparación por indicadores de aptitud clínica entre dos grupos de residentes de medicina interna antes y después de las estrategias educativas

Indicadores	(*)	Mediana					
		Antes			Después		
		Grupo C†	Grupo E‡	p§	Grupo C†	Grupo E‡	p§
1. Reconocimiento de factores de riesgo	(14)	6	3	ns	6	7	<0.01
2. Reconocimiento de indicios clínicos	(31)	11	12	ns	17	13	<0.08
3. Uso de recursos diagnósticos	(18)	14	12	ns	13	12	<0.08
4. Uso de recursos terapéuticos	(13)	5	6	ns	7	10	<0.02
5. Omisión de conducta	(15)	1	2	ns	8	8	<0.08
6. Comisión de conducta	(15)	7	3	ns	-2	7	<0.009

*: puntuación máxima del indicador; †: grupo control; ‡: grupo experimental; §: prueba U de Mann-Whitney.

DISCUSIÓN

El hecho de contestar un instrumento de aptitud clínica con casos reales propició que los residentes confrontaran en forma reflexiva su experiencia para juzgar situaciones clínicas a las que se enfrentan en su práctica diaria y que tomaran decisiones diagnósticas y terapéuticas. El instrumento construido en este estudio posee una buena consistencia global y ha sido validado en contenido y criterio por cinco expertos; además, permitió conocer los alcances de dos diferentes estrategias educativas en el desarrollo de la aptitud clínica de residentes de medicina interna.

En estudios sobre aptitud clínica, como el de Trujillo-Galván y colaboradores,¹⁴ en el que internos de pregrado aplicaron el instrumento de medición de aptitud clínica en diabetes mellitus, los grupos de tres sedes distintas fueron estadísticamente diferentes ($p < 0.01$) al inicio. Sin seguir una estrategia promotora de la participación, tuvieron un aumento global mínimo de la competencia clínica, sólo fue significativo en el indicador de reconocimiento y uso de medidas terapéuticas. El grueso del grupo se mantuvo en niveles explicados por azar, muy bajos y bajos. Los resultados del estudio de Trujillo-Galván son diferentes a los que se obtuvieron en éste al inicio, ya que no hubo residen-

tes con resultados atribuibles al azar. Si bien los grupos de este estudio fueron más pequeños, el que siguió una estrategia promotora de la participación alcanzó un desarrollo de la aptitud clínica en forma global en los indicadores de uso de recursos terapéuticos, de omisión de conducta y comisión de conducta.

En el estudio de aptitud clínica de estudiantes de enfermería de García-Núñez y Matus-Miranda,¹⁵ se aplicó el instrumento de medición al terminar la etapa teórica y la práctica clínica, sin que hubiera cambios significativos en el antes y el después. Esta información es similar a los resultados encontrados antes de seguir las estrategias educativas, pero no posteriormente; si en el estudio referido hubo desvinculación entre la teoría y la práctica, es posible relacionar esto en la estrategia promotora de la participación al usar casos clínicos reales. No se encontraron antecedentes de investigaciones o estrategias educativas para el desarrollo de la aptitud clínica semejantes a ésta.

Los resultados de este estudio muestran que una estrategia educativa tradicional favorece el desarrollo de la aptitud clínica en menor grado que la estrategia promotora de la participación, con cambios significativos en los indicadores de factores de riesgo, el uso de recursos terapéuticos y la comisión de conducta, sobre todo al comparar el antes y el después del grupo que siguió la estrategia participativa.

Es esclarecedor para la práctica docente el hecho de que el cambio significativo ocurrió en indicadores relacionados con acciones diagnósticas y terapéuticas. Es posible que la reflexión crítica no se apoyara en forma adecuada en los otros indicadores, por lo que se tomará en cuenta para hacer los ajustes necesarios y mejorar la aptitud clínica en el manejo preventivo y el diagnóstico temprano, para beneficio de los pacientes.

Algunas limitaciones de la investigación son la falta de experiencia en esta reflexión crítica de la práctica

clínica, la duración del curso y el tamaño de los grupos estudiados.

REFERENCIAS

1. Wasserman E, Miller R. What's elementary about associative learning? *Ann Rev Psychol* 1997;48:573-607.
2. Viniestra L. Hacia otra concepción del currículo. Un camino alternativo para la formación de investigadores. México: IMSS, 1999;pp:24-61.
3. Rosenberg W, Donald A. La medicina basada en la evidencia clínica: un abordaje al método de resolución de problemas. *BMJ* 1995;3:128-33.
4. Donlin L. Competency-based residency training: The next advance in graduate medical education. *Acad Med* 2000;75:1178-83.
5. Viniestra-Velázquez L. Educación y crítica: el proceso de elaboración del conocimiento. México: Paidós Educador, 2002;pp:105-46.
6. Cobos H, Espinosa P, Viniestra L. Comparación de dos estrategias educativas en la lectura crítica de los médicos residentes. *Rev Invest Clin* 1996;48:431-6.
7. Pantoja-Palmeros M, Barrera-Monita J, Insfrán-Sánchez M. Instrumento para evaluar aptitud clínica en anestesiología. *Rev Med IMSS* 2003;41(1):15-22.
8. Pérez J, Aguilar E, Viniestra L. La aptitud para la interpretación de imágenes gammagráficas en residentes de medicina nuclear. *Rev Invest Clin* 2002;54(1):29-35.
9. Díaz-Barriga F, Hernández G. Constructivismo y evaluación psicoeducativa en estrategias docentes para un aprendizaje significativo. Una interpretación constructivista. México: McGraw-Hill, 1998;pp:172-212.
10. Newble D, Dawson B, Dauphinee D, Page G, Macdonald M, et al. Guidelines for assessing clinical competence. *Teaching and learning in medicine* 1994;3:213-20.
11. David K, Karen M, Arno M, Cees V. A comparison of standard-setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. *Acad Med* 2000;75:267-71.
12. Viniestra L, Jiménez L. Nuevas aproximaciones a la medición de la competencia clínica. *Rev Invest Clin* 1992;44:269-75.
13. Pérez-Padilla J, Viniestra-Velázquez L. Método para calcular la distribución de las calificaciones esperadas por azar en un examen del tipo falso, verdadero y no sé. *Rev Invest Clin* 1989;41:375-79.
14. Trujillo-Galván F, González-Cobos R, Murguía-Miranda C. Competencia clínica en diabetes mellitus. *Rev Med IMSS* 2002;40:467-72.
15. García-Núñez M, Matus-Miranda R. Aptitud clínica en estudiantes de enfermería ante situaciones clínicas complejas. *Rev Enferm IMSS* 2002;10(3):131-6.

Anexo. Ejemplo del instrumento de medición

Paciente masculino de 81 años de edad con antecedentes de consumo de bebidas alcohólicas, hasta la embriaguez, durante 20 años, y tabaquismo a razón de una cajetilla por día, también por 20 años. Treinta años antes se le practicó una hernioplastia umbilical. Desde hace 40 años sufre diabetes mellitus tipo 2, que comenzó a tratarse con insulina NPH 10 U SC en AM hace cinco meses; además, toma enalapril en dosis de 10 mg cada 12 horas y pentoxifilina 400 mg cada 12 horas como tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia vascular periférica, respectivamente. Se le diagnosticó insuficiencia renal crónica el año previo: seis meses antes inició con diálisis peritoneal continua ambulatoria debido a un edema y balances positivos de 200 a 500 cc diarios; se indicaron tres cambios con solución de diálisis al 1.5% de 2000 cc por uno de 4.25%. Hace un mes comenzó a secretar pus alrededor del catéter, la cual se redujo con el aseo diario. Una semana antes de ingresar empezó con drenaje lento del líquido de la diálisis, que en ocasiones era turbio en el recambio de la noche y claro en el día, con balances positivos de 500 a 1000 cc. El día anterior refirió un dolor difuso del abdomen de intensidad creciente, que hoy le impidió ingerir alimentos. Se le hospitalizó por vómito de contenido gástrico.

A la exploración física se encontró: tensión arterial 90/50, frecuencia cardíaca 64 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 19 por minuto, temperatura 37.5°C, palidez de tegumentos, abdomen globoso por el líquido de diálisis, con anillo herniario umbilical de 4 x 5 cm de diámetro, reductible, doloroso a la palpación en forma difusa, secreción purulenta en el sitio de salida del catéter Tenckhoff, con extrusión parcial del cojinete externo, catéter permeable con salida de líquido amarillo turbio, con fibrina, edema de miembros inferiores hasta la rodilla

++. Los resultados de los estudios de laboratorio a su ingreso fueron: hemoglobina 9.97 g/dL, hematócrito 29.1, leucocitos 24,400, neutrófilos 22,700 (93.1%), linfocitos 3.17%, monocitos 3.49%, CMHC 34.2, VCM 85.5, plaquetas 409,000, glucosa 563, creatinina sérica 2.6 mg/dL, potasio 4.8 mEq/L, sodio 129 mEq/L; gasometría: pH 7.26, pCO₂ 40.9, PO₂ 28, HCO₃ 18.9, tCO₂ 20.2, Ex B -7.0, sat. O₂ 43.9; citoquímico de líquido peritoneal: aspecto turbio, células 300/c, monocitos 20%, PMN 80%.

El tratamiento indicado fue: enalapril 10 mg/12 horas, ranitidina tabletas 150 mg/12 horas, solución fisiológica 2000 cc en 24 horas, ceftriaxona 1 g por vía intravenosa cada ocho horas, insulina NPH 10 U SC. Se inició tienam intraperitoneal en dosis de 1 g en un recambio de líquido de diálisis y se continuó con 125 mg en cada cambio de diálisis. Por drenaje lento y balance positivo de 3200 cc, se selló el catéter Tenckhoff, y se agregó 1 g de ceftazidima intravenosa cada 12 horas.

Enunciados	Indicadores
Son factores de riesgo para colonización del catéter Tenckhoff	
El tiempo de evolución con diálisis peritoneal continua ambulatoria	1
El cuadro clínico del paciente es compatible con Infección del sitio de salida del catéter abdominal	2
Son procedimientos útiles realizados al paciente	
El citoquímico de líquido peritoneal	3
En este caso son procedimientos útiles que fueron omitidos	
El cultivo de líquido peritoneal para bacterias	4
Una radiografía simple de abdomen	5



México, DF, 22 de diciembre del 2006

Distinguido Dr. Ramiro:

Esta carta tiene como propósito hacer algunos comentarios relacionados con su artículo editorial titulado *La revista Medicina Interna de México y el Index Medicus*, la cual se encuentra en Med Int Mex 2006;22:361-2.

En dicho artículo editorial comenta que sería un muy buen logro, no sólo para la revista sino para la medicina mexicana, que esta publicación, que tan atinadamente dirige, esté en el *Index Medicus* y me parece un propósito loable. Sin embargo, debido a la excelente calidad de la revista, ¿por qué razón, además de buscar el sitio en *Index Medicus*, no se ha intentado también incluirla en el índice de publicaciones de excelencia del CONACYT?, el cual es un organismo que certifica a las revistas de contenido científico y de difusión, como la que usted dignamente representa.

El CONACYT tiene entre sus revistas de excelencia dedicadas a la medicina algunos ejemplos contados; una revista de difusión de aspectos médicos no se encuentra. Considero que sería una muy buena opción que su equipo de trabajo y sus colaboradores puedan incluir esta idea dentro de sus propósitos de expansión y colocarla dentro del padrón de excelencia del CONACYT.

Espero que este tipo de ideas le ayuden para sus propósitos de mejorar la revista. Quedo de usted y le envío un saludo cordial.

Atentamente

Dr. José Gutiérrez Salinas
Jefe del Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental,
División de Investigación Biomédica,
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE

El editor responde

Le agradecemos su interés y tomaremos en cuenta sus comentarios y sugerencias. Buscaremos los requerimientos del CONACYT para certificar nuestra revista e intentaremos cubrirlos y que se incluya nuestra revista.

Gracias

Dr. Manuel Ramiro H.

TIERRA, TIERRA**Autor:** Sándor Márai.**País de la editorial:** España.**Editorial:** Salamandra.**Año de edición:** 2006.

Sándor Márai constituye un enigma porque su obra estuvo oculta durante varios años y ahora surge con más fuerza, desde luego merecida, pero sorprendente. Nació en 1900 en una ciudad perteneciente a Hungría, que ahora es parte de Eslovaquia. Esta relación demuestra los cambios a los que estuvo sujeto y a la variabilidad política y social en los últimos 100 años. Algunas de sus obras se han comentado en este espacio; tienen enorme valor literario que me atrevo a compararlo con S. Zweig. Los relatos de Sándor Márai son asombrosos, tienen gran capacidad narrativa: reflejan el pensamiento, la moral y el ritmo de vida de una sociedad parecida a la de Zweig. Comentaba: porqué no supimos de las obras de Márai durante tantos años; una de las razones es que solamente escribía en Húngaro, a pesar del dominio de otros idiomas, pero señala: sólo podía escribir en la complejísima lengua húngara. *Tierra, Tierra* tiene valor especial; no es una novela sino un relato, un ensayo que narra lo acontecido en Buda y Pest desde 1944 hasta 1948; de la ocupación nazi a la ocupación rusa, ambas catastróficas según el autor. Relata cómo la ciudad y sus habitantes, acostumbrados a vivir de forma libre y sofisticada, pasan a ser rehenes de ciertos invasores, agresivos, ignorantes, incultos y despiadados. Es el final del Imperio Austro-Húngaro sorprendido por el inicio de la era comunista. Con su enorme capacidad narrativa relata las espantosas situaciones que sucedieron durante la invasión. *Tierra, Tierra* es un ejemplo cultural y social de lo ocurrido en gran parte de Europa. Sándor Márai tiene una obra autobiográfica: *Confesiones de un burgués* que debe leerse para comprender su sorprendente vida. Existe una biografía de Sándor Márai escrita por Erno Zeltner, la cual es muy recomendable.

EL ABRECARTAS**Autor:** Vicente Molina Foix.**País de la editorial:** España.**Editorial:** Anagrama.**Año de edición:** 2006.

Vicente Molina Foix es un autor que se mantiene a caballo entre el cine y la literatura. En el cine tiene obras como creador y crítico en ambos campos y en la literatura entre la novela y la poesía. *El abrecartas* es una novela absolutamente diferente, al final no nos enteramos de manera precisa cómo son sus personajes, ya que Molina no intenta eso sino describirnos y pasearnos por una época larga y penosísima que va desde la Guerra Civil hasta 1999.

Esta obra ha despertado gran interés porque revela que, a pesar de los esfuerzos, los españoles no han superado la Guerra Civil y el franquismo, cuando menos hasta ahora, a través de la transición o de la democracia, quizás por intentar olvidar de golpe y de manera forzosa las grandes tragedias. Lo que hace Molina es relatar varias de las tragedias ocurridas: unas reales y otras inventadas, unas con personajes reales y otras probablemente ficticios. En el epígrafe del libro cita una frase de Balzac "nunca inventamos más que lo verdadero".

La novela se desarrolla de manera interesante, sólo transcurre a través de la correspondencia entre los personajes; por lo tanto, describe de manera exacta las situaciones de la época, las aventuras y sufrimientos de los personajes. Son varias las voces que aparecen y reaparecen durante la novela, además de relatar lo que sucede a través del tiempo. Curiosamente, a contrapunto coloca algunas actas o documentos de las fuerzas represivas que describen los personajes y la época de manera grotesca.

Manuel Ramiro H.*Editor*



Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

David Blumenkron,* Paola Guerrero,* Manuel Ramiro**

RESUMEN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la encefalopatía espongiforme más común en el ser humano. A partir de la década de 1980, y tras el aumento en la incidencia de la "enfermedad de las vacas locas" en Inglaterra, se han realizado múltiples estudios en los que se ha intentado determinar su posible transmisión entre especies. Las encefalopatías son causadas por moléculas denominadas priones, sustancias que pueden propagarse en un mismo huésped y transmitirse a otro, con periodos de incubación prolongados. Se han planteado otras teorías acerca del origen de las encefalopatías espongiformes, entre ellas la de las partículas virales, o bien, que la proteína priónica sólo es un receptor para un virus. En este artículo se revisan la fisiopatología, la genética, la epidemiología, las características clínicas, los criterios diagnósticos y el tratamiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Palabras clave: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de las vacas locas, encefalopatías espongiformes.

ABSTRACT

The disease of Creutzfeldt-Jakob is the commonest spongiform encephalopathy in the human being. Since the 1980's, and after the increase in the incidence of this called "disease of the crazy cows" in England, several studies have been carried out that have tried to determine its possible transmission from one species to another. Molecules called prions, which are substances that can be disseminated in a same guest and be transmitted to another one, and that have prolonged periods of incubation, cause encephalopathies. Other theories have been created about the origin of the spongiform encephalopathies, among them the one of the viral particles, or that the prionic protein is only a receiver for a virus. In this article, we review physiopathology, genetics, epidemiology, characteristics, diagnostic criteria and treatment of the disease of Creutzfeldt-Jakob.

Keywords: disease of Creutzfeldt-Jakob, disease of the crazy cows, spongiform encephalopathies.

Desde hace dos siglos se han descrito varias enfermedades causadas por priones llamadas encefalopatías espongiformes, que pueden manifestarse en distintas especies animales, incluido el hombre. Entre las más frecuentes se encuentran el *scrapie*, la insomnias familiar fatal, el *kuru* y las enfermedades de Gertsmann-Sträussler-Scheinker y de Creutzfeldt-Jakob.

Este último padecimiento es la encefalopatía espongiforme más común en el ser humano, y a partir de la década de 1980 y tras el aumento en la incidencia de "enfermedad de las vacas locas" en Inglaterra, se han realizado múltiples estudios en los que se ha intentado determinar su posible transmisión entre especies.

Estas enfermedades son causadas por priones, sustancias que pueden propagarse en un mismo huésped y transmitirse a otro en periodos de incubación prolongados. Prusiner¹ las describió como moléculas compuestas únicamente por material proteico, lo que apoya la hipótesis planteada por Griffith varias décadas antes.²

La primera encefalopatía espongiforme transmisible reconocida fue el *scrapie*, que infecta a ovejas y cabras, y se ha estudiado desde hace más de dos siglos. En 1936 se logró infectar a ovejas sanas a partir de tejido cerebral de ovejas con *scrapie*, y

* Médico adscrito al servicio de neurología del Hospital General de Zona 1A, IMSS, México, DF.

** Clínica Lomas Altas.

Correspondencia: Dr. David Blumenkron.

E-mail: d Blumenkron@hotmail.com

Recibido: agosto, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

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

en 1961 se repitió el procedimiento en ratones, los cuales desarrollaron la enfermedad.^{3,4}

Otras teorías que pretenden dilucidar el origen de las encefalopatías espongiiformes son la de las partículas virales⁵ y la que sostiene que la proteína priónica es solamente un receptor para un virus.

El padecimiento espongiiforme descrito más recientemente es la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, en la cual se llegó a considerar la posibilidad de una transmisión interespecies al consumir carne bovina infectada. En abril del 2002, se identificó un probable caso en un habitante de Florida nacido en Inglaterra durante la década de 1980, tiempo en que se reportó la incidencia del llamado síndrome de las vacas locas. A partir de entonces, y dado el control que ejercen las autoridades sanitarias para evitar el consumo de carne infectada, se ha incrementado el interés por las encefalopatías.⁶

En México se carece de estadísticas; sin embargo, se han comunicado casos aislados de pacientes con signos y síntomas sugerentes de encefalopatías espongiiformes que cumplen con los criterios clínicos y de gabinete. Hasta ahora no hay registros de la nueva variante en nuestro país.

En este trabajo se realiza una revisión acerca de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la fisiopatología de los priones, las diferentes manifestaciones clínicas y las terapias que existen en la actualidad.

HISTORIA

No se ha establecido claramente el origen de la enfermedad ni cuándo apareció por primera vez; sin embargo, existen datos que sugieren que inició en el norte de Europa, concretamente en Austria-Hungría, hacia el siglo XVIII. Tres siglos más tarde, como resultado del uso de procedimientos para mejorar la calidad de la carne, el scrapie se diseminó rápidamente. En 1755, en el parlamento británico se discutieron los efectos económicos de una enfermedad mortal en el ganado bovino y la necesidad de que el gobierno investigara su origen; es en este momento cuando inicia la historia del scrapie.⁷

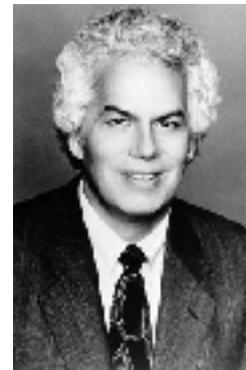
Durante los siglos XVIII y XIX, veterinarios de Alemania, Inglaterra y Francia realizaron estudios



Hans G. Creutzfeldt



Alfons M. Jakob



Stanley B. Prusiner

Figura 1.

científicos en animales con scrapie, además de exámenes neuropatológicos para lograr identificar el agente infeccioso. En particular, Benoit y sus colaboradores de la escuela de medicina veterinaria reconocieron la vacuolización neuronal distintiva y consiguieron transmitir la enfermedad a ovejas sanas mediante la inoculación de tejido cerebral y transfusión sanguínea de animales afectados.⁸

En Francia, Cuille y Chelle en 1936, tras llevar a cabo diversos estudios similares, establecieron un periodo de incubación probable de 18 meses o más.³ Las investigaciones efectuadas entre 1940 y 1950, sobre todo por veterinarios, permitieron conocer la conducta del agente causal, su distribución, la asociación con membranas celulares, la susceptibilidad a factores genéticos del huésped y la gran resistencia ante los métodos de inactivación estándar. Entre estas investigaciones destacan las llevadas a cabo por Dickinson⁹ y Alper.¹⁰ En 1959 se describió una enfermedad neurológica epi-

démica semejante en humanos descubierta en Papúa, Nueva Guinea, llamada kuru, término introducido dos años antes por Gajdusek y Zigas.¹¹ Se suponía que la costumbre del canibalismo era la posible causa de transmisión entre esas comunidades.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se mencionó por primera vez en 1920, cuando Hans Gerhard Creutzfeldt publicó el caso de Bertha Elschker, una mujer nacida en 1890 y que falleció en 1913 tras una enfermedad que duró aproximadamente un año y medio y que consistía en un trastorno mental progresivo, alteraciones motoras incapacitantes, mioclonías faciales y braquiales y crisis convulsivas. La autopsia reveló zonas extensas de degeneración de sustancia gris con afectaciones neuronales difusas y astrogliosis.¹² En 1921, Alfons Maria Jakob describió tres pacientes con signos y síntomas similares.¹³ Hay que destacar que ninguno de estos enfermos cumpliría con los criterios actuales del padecimiento.

Spielmeyer utilizó por primera ocasión el epónimo "enfermedad de Creutzfeldt-Jakob" en 1922 para describir varios casos de afecciones degenerativas del sistema nervioso central que se distinguen por pérdidas de neuronas, gliosis, síndromes demenciales y

alteraciones piramidales y extrapiramidales.¹⁴ En 1966, Gajdusek demostró que el kuru puede transmitirse a los chimpancés, y dos años más tarde, Gibbs logró la inoculación a estos animales de tejido infectado de pacientes con Creutzfeldt-Jakob, que desarrollaron la enfermedad 13 meses después. Ambos introdujeron el término "encefalopatía espongiforme transmisible".¹⁵ Daniel Carleton Gajdusek recibió el premio Nobel de medicina en 1976 por sus trabajos acerca de las infecciones por los llamados "virus lentos". En las siguientes dos décadas se realizaron múltiples esfuerzos para descubrir el agente causal que, según una hipótesis, era una proteína, lo que había planteado Griffith en 1967.

En 1982 se detectó una proteína vinculada con el scrapie, y fue Stanley B. Prusiner quien introdujo la teoría de que el agente causal de este padecimiento es una partícula proteica infecciosa pequeña (*proteinaceous infectious particle*), que él designó "prion", la cual es resistente a la mayor parte de los procedimientos de inactivación que modifican los ácidos nucleicos; ésta es la llamada hipótesis de "sólo proteína" que recibió múltiples críticas y que incluso sigue considerándose con escepticismo.¹⁶ Esta hipótesis le valió el premio Nobel de medicina a Prusiner en 1997.

En años recientes se ha destacado la posibilidad de que el agente causal se transmita de otras especies animales al hombre. Se ha reportado la aparición gradual de nuevas enfermedades espongiformes en animales, como en un gato doméstico en Inglaterra en 1990. En 1996 se publicaron 10 casos de una nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que se manifiesta en pacientes menores de 40 años.¹⁷

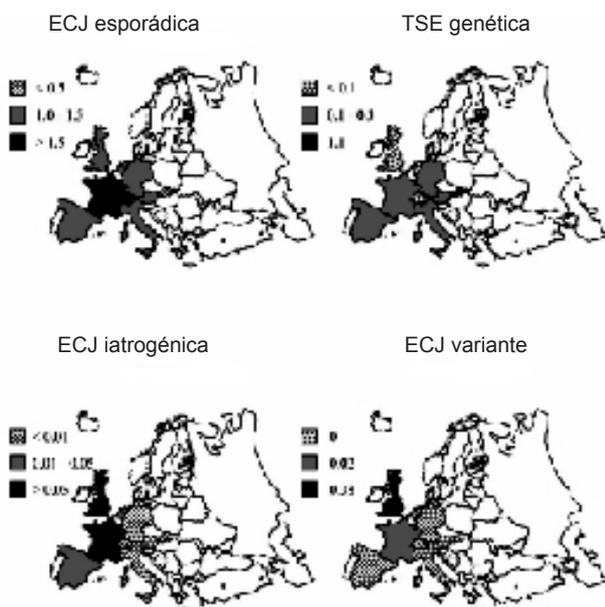


Figura 2. Promedio de mortalidad anual para las encefalopatías espongiformes en Europa de acuerdo con la variante (1999-2002).³³

ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

FISIOPATOLOGÍA

En los inicios de la década de 1980 se describieron los filamentos que causan el scrapie. Más tarde se halló una proteína de 27-30 kD específica de los tejidos infectados con encefalopatía espongiforme, que se designó PrP (*prion protein*).

Se identificó la secuencia de aminoácidos N-terminal de la PrP del scrapie, y se pudo determinar el gen que la codifica, mismo que se encuentra en animales sanos e infectados. Este gen codifica para una proteína de 33-35 kD; sin embargo, la isoforma de PrP de los

animales sanos, llamada PrPsen o PrPc, es soluble en detergentes y es sensible a proteínasa K; en contraste, la isoforma PrP de tejidos infectados con encefalopatía espongiiforme, llamada PrPres o PrPsc, es insoluble y la proteínasa K sólo remueve 67 aminoácidos aminoterminales para convertir a una proteína de 27-30 kD en ratones y de 20-30 kD en otras especies. Las secuencias de aminoácidos de PrPc y PrPsc son las mismas, ya que son codificadas por el mismo gen. Ambas formas se encuentran glucosiladas y tienen un residuo de fosfatidil inositol glucosilados.¹⁸ La fosfolipasa C fosfatidil inositol específica y una proteasa pueden remover la PrPc de las membranas celulares, pero no la PrPsc. Esta última se puede encontrar de manera intracelular en estructuras que forman parte de una vía endocítica, y extracelular, especialmente en filamentos y placas de amiloide.¹⁹

No se conoce con precisión el mecanismo mediante el cual se propagan los priones. Algunos investigadores sugieren que debe de existir un ácido nucleico específico de priones; sin embargo, no existen pruebas físicas ni químicas de su existencia.

La multiplicación de la infectividad de los priones es un proceso exponencial que implica obligatoriamente la conversión postraduccional de PrPc o de un precursor en una forma distinta, PrPsc. El nivel de expresión de PrPc es directamente proporcional a la velocidad de formación de PrPsc y, por tanto, inversamente proporcional a la magnitud del tiempo de incubación. El proceso de propagación de un prión se inicia con la interacción de la PrPsc exógena con PrPc. El reconocimiento de PrPsc se produce a través de la región 96-167; las mutaciones puntuales y las variaciones en la longitud de la cadena polipeptídica de PrPc pueden desembocar en situaciones patológicas. Se asume que el cambio conformacional es la etapa limitante del proceso, ya que implica una desnaturalización y renaturalización de la cadena polipeptídica y lo asemeja a una reacción catalizada enzimáticamente, en donde PrPc es el sustrato y PrPsc el producto de la reacción; la velocidad de la reacción depende de la concentración del sustrato; PrPsc es un efector alostérico que regula la conversión de PrPc en PrPsc. Finalmente, un análogo de sustrato puede retrasar la conversión como inhibidor competitivo.²⁰

Otro modelo sugiere que el cambio conformacional está ligado a un balance de asociación, de manera que

ambas conformaciones existen en equilibrio, pero la estabilización de la isoforma patológica ocurre a través de la creación de un núcleo que constituye la etapa lenta del proceso. Una vez constituido el núcleo, éste crece por adiciones sucesivas y rápidas de nuevas moléculas y se dispara el proceso.²¹

Ambos modelos justifican las tres variantes patológicas: las enfermedades infecciosas serían el resultado de la presencia exógena de PrPsc; las patologías hereditarias ocurrirían por una desestabilización de la estructura de PrPc o una estabilización de la estructura PrPsc y favorecerían la población del estado patológico; podrían surgir enfermedades esporádicas, aunque de origen desconocido, debido a las alteraciones metabólicas o bien a las mutaciones espontáneas que conlleven la formación de PrPsc.²²

GENÉTICA

A pesar de que la mayor parte de los casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob son esporádicos, 10 a 15% son familiares y se transmiten de forma autosómica dominante. El gen PRNP, que codifica para PrP, se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. A la fecha se han descubierto 24 mutaciones diferentes, ya sea puntuales o inserciones que incorporan un número mayor de repeticiones octapeptídicas, que causan la enfermedad.

Existe un polimorfismo en el codón 129, en el que hay un cambio de ATG por GTG que produce una valina (val) por metionina (met); la presencia de homocigotos met/met incrementa cuatro veces el riesgo de llegar a padecer enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y reduce a una tercera parte su duración que cuando hay heterocigotos. La prevalencia en la población general es de 38%, mientras que la frecuencia de val/val es de 11% y de 51% para met/val. Todos los casos descritos de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tienden a ser homocigotos met/met.²³

Los polimorfismos en el codón 129 pueden influir en la susceptibilidad del fenotipo de la enfermedad (cuadro 1).

El tipo esporádico se ha calificado de acuerdo con el genotipo del polimorfismo del codón 129 del PrP. Se ha sugerido una división simple que reconoce diferentes fenotipos: MM1, MV1, VV1, MM2, MV2 y VV2.

Cuadro 1. Polimorfismo en el codón 129 relacionado con el fenotipo

	Núm. de pacientes	met/met %	met/val %	val/val %	Homocigotos %
Control (sanos)	261	37	52	11	48
Creutzfeldt-Jakob esporádica	73	78	12	10	88
Creutzfeldt-Jakob iatrogénica	63	60	11	29	89
Nueva variante	22	100			100

Un 70% de los casos se clasifican como MM1 o MV1 y clínicamente tienen las manifestaciones clásicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.²⁴

En la variante familiar hay dos tipos de mutaciones: las puntuales y las inserciones. La E200K se ha observado principalmente entre los judíos de Libia, en Eslovaquia y en Chile.²⁵ En otras zonas geográficas se han encontrado mutaciones insercionales de una repetición de un octapéptido del gen PRNP. La mutación en el codón 200 con una sustitución de glutamato a lisina en PrP, frecuente en el tipo familiar, se ha hallado en más de 60 familias predominantemente judías. Hay que destacar que la incidencia en este grupo es 100 veces mayor que en el resto del mundo. Se ha reportado que en una zona rural de Eslovaquia la incidencia llega a ser hasta mil veces mayor que en el resto del país.²⁶

La mutación del codón 178 induce la sustitución del ácido aspártico a aspargina, como se ha corroborado inicialmente en Finlandia, y posteriormente en varias familias de Europa y Asia. La expresión fenotípica de la mutación se modifica de acuerdo con el polimorfismo del codón 129; si éste codifica para valina los signos clínicos serán de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, y si codifica para metionina, se manifestará como una insomnia fatal familiar.²⁷

EPIDEMIOLOGÍA

La forma esporádica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la más común, representa 85% de los casos y afecta de igual manera a hombres y mujeres; los síntomas comienzan, en promedio, a los 65 años de edad. La incidencia es de 0.5 a un caso por millón de personas al año; en Japón es de 0.5 por millón, en tanto que en Inglaterra, Francia y Alemania es de 0.75 por cada millón. De acuerdo con la distribución según la edad, la incidencia es superior a tres por cada millón para el grupo de 65 a 74 años de edad, y menor a 0.2 por cada millón en los menores de 40 años.

La transmisibilidad de los trastornos humanos mediante los priones se comprobó experimentalmente al inocular tejido cerebral infectado. La inoculación directa en el sistema nervioso central es la forma más efectiva para su transmisión, lo que no ocurre con la diseminación oral. Esta última se ha demostrado claramente en el caso del kuru propagado en caníbales. Existe una alta incidencia en los habitantes de zonas rurales y en los ganaderos, quienes se encuentran en contacto con otras especies animales portadoras de la enfermedad.

Se ha sugerido también que es causada por algunos agentes tóxicos como pesticidas que pueden llegar a cambiar las propiedades físicas y químicas de los priones.

Respecto a la transmisión de la enfermedad iatrogénica por medio de la transfusión de productos sanguíneos, ha existido controversia, ya que hay reportes anecdóticos que no se han comprobado. Algunos resultados indican un riesgo mínimo con la transfusión de crioprecipitados, inmunoglobulinas y fibrinógeno.²⁸ Las normas oficiales de transfusión sanguínea de Estados Unidos y Canadá prohíben el uso de productos sanguíneos derivados de pacientes con la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pero no de pacientes con la forma esporádica.²⁹

Existe un riesgo mínimo, aunque real, en los trabajadores de la salud. Se han desarrollado técnicas para el manejo de tejido de los pacientes con sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, con el fin de evitar la transmisión mediante instrumentos quirúrgicos contaminados, los cuales deben desecharse después de usarse. La transmisión entre humanos se reportó por primera vez en 1974 en un individuo que desarrolló la enfermedad 18 meses después de recibir un trasplante de córnea de un donador que falleció de este padecimiento. Posteriormente se comunicaron dos casos en sujetos intervenidos quirúrgicamente por

epilepsia, lo cual se vinculó con el uso de electrodos electroencefalográficos estereotácticos. Se considera que los instrumentos neuroquirúrgicos facilitan la diseminación de la enfermedad. Se han registrado más de 80 casos de pacientes que manifestaron el padecimiento en promedio 18 meses después de haber recibido un injerto de duramadre de cadáver humano.³⁰

También se conjetura que la enfermedad puede transmitirse por el tratamiento con la hormona de crecimiento humana (Gh), que empezó a aplicarse a partir de 1958.

En Inglaterra, en 1985, se reportaron cuatro casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en individuos manejados con esta hormona, por lo que se abandonó el tratamiento (cuadro 2).³¹ Swerdlow y colaboradores realizaron un estudio para determinar el riesgo de estos pacientes de llegar a padecer la enfermedad; analizaron un total de 1,848 sujetos a

de Creutzfeldt-Jakob. Se incluyeron 4,441 casos, 3,720 de la forma esporádica, 455 familiares, 138 iatrogénicos y 128 de la nueva variante. El promedio anual de mortalidad del periodo de 1999 al 2002 fue de 1.67 por cada millón para todos los casos y de 1.39 por millón para la forma esporádica. La tasa de mortalidad fue similar en todos los países. Hasta la fecha no se ha encontrado un tipo nuevo de encefalopatía espongiiforme posterior a la descripción de la nueva variante.

En otro estudio de los mismos investigadores, se establecieron los predictores de supervivencia de la forma esporádica, la cual fue mayor mientras menor era la edad de inicio, así como en las mujeres y si había heterocigocidad para el codón 129 y proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo.

Para la forma iatrogénica se consideró que existe menos riesgo en mujeres y mientras mayor sea la edad de inicio de la enfermedad.³⁴

Cuadro 2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica (hasta el 2000)³¹

<i>Modo de infección</i>	<i>Núm. de pacientes</i>	<i>Vía de entrada</i>	<i>Promedio de incubación</i>	<i>Presentación clínica</i>
Trasplante de córnea	3	N. óptico	16-18 meses	Demencia/cerebeloso
Electroencefalograma estereotáctico	2	Intracerebral	16-20 meses	Demencia/cerebeloso
Neurocirugía	5	Intracerebral	17 meses	Visual/demencia/cerebeloso
Injerto de duramadre	114	Superficie cerebral	6 años	Cerebeloso
Hormona de crecimiento	139	Hematógena (?)	12 años	Cerebeloso

los que se les administró hormona de crecimiento de 1959 a 1985, con un seguimiento hasta el año 2000. Los resultados indicaron que el riesgo de contraer el padecimiento fue mayor en los que recibieron la hormona preparada con el método de extracción Wilhelmi y en los que tenían ocho a diez años de edad al momento de tomarla. En promedio, la enfermedad se manifestó 20 años después de la primera toma. Se estima un riesgo acumulado de 4.5%.³²

Hace poco se publicaron los resultados de un estudio iniciado en 1993 con los registros epidemiológicos de varios países, entre ellos Francia, Alemania, Eslovaquia, Italia, Holanda e Inglaterra, que se extendió incluso a España, Austria, Suiza, Canadá y Australia.³³ Se consideraron los datos de todos los pacientes reportados desde 1993 hasta 2002 que padecieron todas las variantes de enfermedad

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

No existen diferencias significativas en la manifestación clínica de las variantes de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (esporádica, iatrogénica y familiar). Por lo general, en los casos familiares el síndrome demencial es más prolongado. La mayoría de los pacientes (60%) refieren los síntomas clásicos de demencia y mioclonías vinculados con un patrón electroencefalográfico específico. Puede haber una fase prodrómica en la que predomina la fatiga, el malestar general y alteraciones del sueño y alimenticias. Conforme avanza la enfermedad aumenta el deterioro demencial y de la conducta, se agregan trastornos cerebelosos, extrapiramidales, visuales y piramidales. Aparecen rigidez, temblor, coreoatetosis y, ocasionalmente, crisis mioclónicas. La duración promedio

del padecimiento es de seis a siete meses; 90% de los pacientes fallecen durante el primer año.

Se han descrito algunas variantes clínicas de acuerdo con el síndrome predominante: atáxica, de Heidenhain, panencefalítica y amiotrófica.

La variante atáxica ocurre en 10% de los casos con síndrome pancerebeloso. Prevalen las alteraciones cognitivas y las mioclonías. Por lo general, la demencia antecede a los problemas motores. Esta variante también se conoce como de Oppenheimer.

En la variante de Heidenhain la característica principal es la afección visual temprana, que se observa en 20% de los casos. Estas alteraciones pueden incluir defectos campimétricos, visión borrosa, agnosia de los colores, metamorfopsias, alucinaciones visuales y ceguera cortical.

La variante panencefalítica predomina en Japón y consiste en una afección extensa de las sustancias blanca y gris, además de alteraciones cognitivas y manifestaciones cerebelosas.

Existen manifestaciones clínicas externas al sistema nervioso central. Algunos pacientes sufren amiotrofia y fasciculaciones que semejan una esclerosis lateral amiotrófica.^{35,36} Se ha reportado la coexistencia de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con polineuropatías periféricas sensitivo-motoras con daño axonal o desmielinizante. Niewiadowska y colaboradores realizaron un estudio de 16 pacientes con el tipo esporádico de este padecimiento para analizar los cambios electromiográficos y compararlos con los hallazgos neuropatológicos de las neuronas motoras espinales. Sólo tres pacientes tuvieron signos clínicos de daño en el sistema nervioso periférico; las pruebas neurofisiológicas confirmaron dicha alteración y demostraron anormalidades en once pacientes más, con daño axonal en nueve, desmielinizante en cuatro y enfermedad de neurona motora en uno.³⁷

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 1979, Masters y colaboradores dictaron los primeros criterios clínicos para diagnosticar una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.³⁸ A partir de entonces los han adaptado varios investigadores, entre ellos los grupos franceses, que siguieron los lineamientos propuestos por Cathalá.³⁹ En 1995 se establecieron los criterios

Europeos;⁴⁰ tanto éstos como los anteriores incluyen la confirmación de la proteína priónica por medio de Western Blot y de neurofibrillas vinculadas con el *scrapie*. Posteriormente, los investigadores estadounidenses decidieron agregar la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo como un criterio adicional para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob probable.⁴¹ Brandel y colaboradores⁴² analizaron el efecto del uso de diversos criterios diagnósticos sobre la incidencia de la enfermedad, y concluyeron que los lineamientos de Masters tienen alta sensibilidad pero baja especificidad, ya que sobreestiman la frecuencia de este padecimiento en 7%, mientras que, siguiendo los criterios franceses y europeos, esta cifra se eleva a 12%. La proteína 14-3-3 produce un leve aumento de la incidencia de la enfermedad. En el cuadro 3 se resumen los criterios diagnósticos sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Cuadro 3. Criterios de la Organización Mundial de la Salud para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

I	A Alteración neuropsiquiátrica progresiva B Duración de la enfermedad mayor de seis meses C Ningún otro diagnóstico alternativo D Sin historia de exposición iatrogénica posible E Sin antecedente familiar de enfermedad por priones
II	A Síntomas psiquiátricos tempranos B Síntomas sensitivos dolorosos persistentes C Ataxia D Mioclonías, corea o distonía E Demencia
III	A Electroencefalograma sin patrón típico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o no realizado B Signo del pulvinar bilateral en la resonancia magnética
IV	A Biopsia positiva
Definitivo:	I A y confirmación neuropatológica.
Probable:	I y 4/5 de II y III A y III B o I y IV A
Posible:	I y 4/5 o II y III A

NUEVA VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

En 1996, en Inglaterra, Will y colaboradores⁴³ realizaron un estudio en 207 pacientes, 10 de los cuales

mostraban diferentes manifestaciones clínico-patológicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Estos individuos tenían una edad promedio de 29 años y rango de duración del padecimiento de 7.5 a 22.5 meses. Nueve sujetos exhibieron cambios conductuales tempranos; cuatro, disestesias en los miembros inferiores como inicio, y nueve, ataxia temprana; sólo dos pacientes mostraron alteración de la memoria al principio; siete sufrieron mioclonías y ninguno tuvo un electroencefalograma típico. Todos fueron genotípicamente homocigotos a la metionina en el codón 129 del gen PrP.

A partir de ese momento se inició el estudio de una nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ). El mismo año se publicó un caso similar en Francia y para 1998, la Unidad de Vigilancia Epidemiológica del Reino Unido contabilizó 27 casos.

La aparición de esta nueva encefalopatía espongiiforme en los seres humanos en el país en donde años antes había ocurrido una epidemia en el ganado bovino, abrió la posibilidad de una transmisión entre especies, y dio inicio a una serie de investigaciones para corroborarla. Lasmezas y colaboradores inocularon a dos adultos y a un neonato de macacos por vía intracerebral con tejido cerebral infectado de encefalopatía bovina; a las 150 semanas exhibieron un comportamiento anormal, depresión, aumento del apetito, ataxia y mioclonías. El examen neuropatológico fue similar al de los pacientes con diagnóstico de nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En 1996, Collinge y colaboradores publicaron los análisis moleculares de la PrP con base en los patrones de glucosilación mediante Western Blot; su conclusión llevó a pensar que la cepa del prión que produce la encefalopatía espongiiforme bovina y la nueva variante era la misma. En 1997, Bruce y Hill difundieron sus estudios de transmisión al ratón transgénico, normal o ambos de la encefalopatía espongiiforme bovina y la nueva variante. Esto indica que desde el punto de vista de transmisibilidad, ambas enfermedades son muy similares y pueden explicarse por una cepa en común.⁴⁴

Spencer⁴⁵ realizó un estudio retrospectivo para conocer las manifestaciones clínicas en los primeros 100 pacientes con nueva variante: la edad promedio de inicio fue de 26 años y la duración de la enfermedad

de 13 meses; de los 100 pacientes, 63 requirieron un psiquiatra. Las alteraciones psiquiátricas antecedieron a las neurológicas en 63 individuos, mientras que las neurológicas a las psiquiátricas en 15; en los restantes aparecieron al mismo tiempo. Las más comunes fueron disforia, aislamiento, ansiedad, irritabilidad, insomnio y pérdida del interés. También mostraron características tardías, como problemas de memoria, agresión, trastornos de la marcha, disartria y alteraciones sensitivas. Para diciembre del 2003, se habían reportado 153 casos de nueva variante en todo el mundo, la mayor parte en Inglaterra. Los criterios diagnósticos, según la OMS para esta nueva variante se describen en el cuadro 4.

Cuadro 4. Criterios de la Organización Mundial de la Salud para la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Definitivo

Características neuropatológicas, confirmación de PRNP o ambas Neurofibrillas asociadas con scrapie

Probable

Demencia progresiva

Electroencefalograma típico, detección de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo o ambos y duración clínica de dos años

Al menos uno de los siguientes:

- Mioclonías, alteraciones visuales o cerebelosas
- Signos piramidales, extrapiramidales, mutismo acinético

Posible

Electroencefalograma anormal o carencia de encefalograma

Al menos dos de los siguientes:

- Mioclonía, alteraciones visuales o cerebelosas
- Signos piramidales, extrapiramidales, mutismo acinético
- Duración de menos de dos años

Neuropatología

En cuanto al examen neuropatológico, las características principales son la degeneración espongiiforme de las neuronas, una gliosis astrocítica severa que no guarda relación con la pérdida neuronal, la formación de placas amiloides y la ausencia de procesos inflamatorios. Dichas alteraciones se encuentran con mayor frecuencia en la corteza cerebral, los ganglios basales y la capa molecular del cerebelo. En la variante panencefalítica se ha comprobado la participación de la sustancia blanca. En la de Heidenhain estos cambios son más prominentes en la corteza occipital.

En cuanto a la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, existe un aspecto espongiiforme

en los ganglios basales, con una intensa astrocitosis talámica, además de placas floridas formadas por un núcleo denso y rodeadas por un halo esponjiforme, principalmente en la corteza occipital y el cerebelo. La proteína priónica muestra otros tipos de patrones de tinción; en los ganglios de la base tienen una positividad en forma de placas uni o multicéntricas, positividad perivacuolar, depósitos granulares lineales o en tractos. El cerebelo tiene una acumulación de PrPsc en la capa molecular y granular. Esto permite diferenciar los casos de nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de los esporádicos o iatrogénicos.⁴⁶

Estudios de laboratorio y gabinete

El diagnóstico de la enfermedad se basa en los signos y síntomas clínicos ya descritos, como son: un cuadro demencial rápidamente progresivo y alteraciones en el electroencefalograma, la resonancia magnética y la detección de proteínas específicas en el líquido cefalorraquídeo.

Zerr y colaboradores⁴⁷ realizaron un estudio en el que analizaron el valor diagnóstico del electroencefalograma y de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo. Para ello, recolectaron los datos de más de mil pacientes con sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, con 805 casos confirmados por estudios patológicos. En estos pacientes, las alteraciones típicas del electroencefalograma son: existencia de complejos de ondas agudas bifásicas y trifásicas de alto voltaje, con 1 a 2 Hz, con un patrón de fondo lento. En este trabajo, el electroencefalograma tuvo sensibilidad de 66% y especificidad de 74%. Se ha propuesto una correlación clínico-electroencefalográfica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica y esporádica,⁴⁸ ya que se observa una fase prodrómica en la que clínicamente hay cambios conductuales y de memoria, confusión y vértigo. El electroencefalograma muestra una lentificación difusa de la actividad de fondo, con ritmos delta y theta; además, pueden visualizarse algunas descargas periódicas aisladas y esporádicas al final de esta fase. Posteriormente se puede apreciar una fase de estado, con demencia, mioclonías, signos piramidales, alucinaciones visuales, alteraciones de la marcha y signos cerebelosos. El electroencefalograma exhibe un patrón conocido

como FIRDA (*frontal intermittent rhythmic delta activity*), con ondas delta de voltaje elevado (100-150 mV). Después aparece el patrón típico de la enfermedad, con actividad periódica, sincrónica y simétrica, con grafoelementos bi o trifásicos de aproximadamente 100 a 300 milisegundos de duración, que se repiten en un intervalo de 0.7 a 1.5 segundos. La disminución progresiva del grado de conciencia lleva a una consecuente sustitución de los complejos periódicos por una lenta actividad theta, de marcada ritmicidad y un voltaje entre medio y alto, durante la cual desaparecen las mioclonías. En la fase terminal, el paciente sufre un mutismo acinético. Por último, el electroencefalograma muestra una desaparición de los complejos periódicos y un aplanamiento de la actividad de fondo (figura 3).

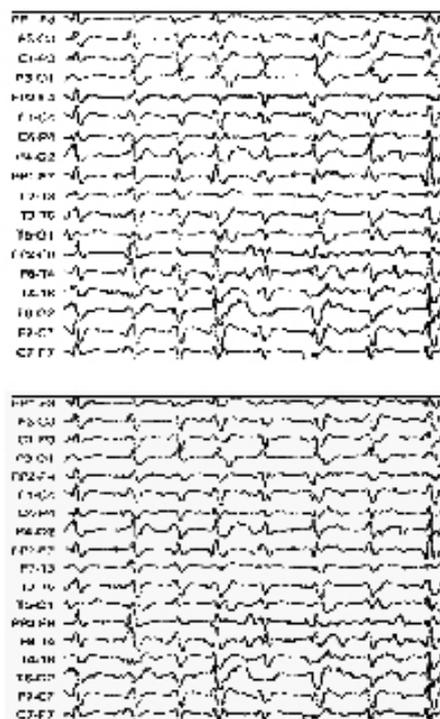


Figura 3. Arriba: electroencefalograma típico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Abajo: actividad thetaritmica en estadio terminal de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

La proteína 14-3-3 es una sustancia que se libera en el líquido cefalorraquídeo cuando hay daño neuronal agudo. Se ha sugerido que la presencia de dicha

proteína es un posible marcador diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, con especificidad reportada de 93 a 100% y sensibilidad de 96%. Se han realizado múltiples estudios para determinar la utilidad de dicha proteína y su uso como parte de los criterios diagnósticos propuestos por la OMS.

En el año 2003, Geschwind y colaboradores⁴⁹ determinaron la existencia de la proteína en el líquido cefalorraquídeo de 32 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, mediante ELISA e Inmunoblot. Sólo se identificó la proteína 14-3-3 en 17 sujetos (53%). Dicha positividad se relacionó con el breve lapso entre el inicio de la enfermedad y la toma de muestra del líquido. La prueba de Inmunoblot tuvo sensibilidad de 56% y la de ELISA de 43%.

La detección de dicha proteína no indica otro tipo de encefalopatías espongiiformes, como la nueva variante o la familiar; aunque puede ser positiva en enfermedades neurológicas no priónicas (cuadro 5).

Cuadro 5. Enfermedades con proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo

Enfermedad de Creutzfeldt Jakob
Enfermedad vascular cerebral
Respuesta inflamatoria (aguda o crónica)
Síndromes paraneoplásicos
Tumor cerebral (primario o metastásico)
Posterior a crisis convulsiva
Enfermedad de Alzheimer
Encefalopatía de Hashimoto

En el estudio realizado por Zerr, la detección de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo tuvo sensibilidad del 94% y especificidad de 84%. Se ha intentado identificar la existencia de otras sustancias en el líquido de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con fines diagnósticos, como la enolasa específica neuronal, que se ha encontrado en estos sujetos en una concentración mayor a 35 ng/mL.

Aksamit y colaboradores⁵⁰ efectuaron un estudio en Rochester en el que combinaron los resultados de las concentraciones de la proteína 14-3-3 y la enolasa neuronal específica en 31 pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las concentraciones de enolasa oscilaron entre 13 y 448 ng/mL y las de la proteína 14-3-3 de 0 a 118 ng/mL. Un valor mayor a 8 ng/mL de proteína 14-3-3 se correlacionó con el diagnóstico

de Creutzfeldt Jakob; valores menores a 30 ng/mL de enolasa, junto con uno menor a 8 ng/mL de proteína 14-3-3 hacen que el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob sea poco probable, aunque no excluyente.

Se ha investigado también el uso de la proteína Tau. En un estudio realizado por Otto,⁵¹ se determinó sensibilidad de 94% y especificidad de 90%, con una concentración de 1,300 pg/mL. Incluso se reportó que en pacientes con polimorfismo met/val, val/val en el codón 129, tuvo mayor sensibilidad que la 14-3-3. En sujetos en los que la determinación de proteína 14-3-3 es negativa, la búsqueda de proteína Tau puede ser un método diagnóstico alternativo; sin embargo, hasta la fecha no se ha incluido entre los criterios diagnósticos.

En cuanto a los estudios de neuroimagen, específicamente la resonancia magnética, se han descrito diversos hallazgos en pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tanto esporádica como en la nueva variante. Desde la década de 1980, la resonancia magnética ha tenido una gran importancia en el diagnóstico del padecimiento. Hasta ahora se ha descrito la existencia de hiperintensidades en las secuencias T2 en los ganglios basales y en el área cortical, predominantemente en la occipital y la temporal. Hace poco se realizó un estudio para evaluar el uso de la secuencia de difusión en la resonancia magnética como un marcador temprano en el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En dicho estudio se incluyeron 36 pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos y se encontró sensibilidad de 92.3% y especificidad de 93.8%. Los hallazgos se observaron en cuatro individuos en los que no se había detectado la proteína 14-3-3. Se notaron tres patrones diferentes: cambios en los ganglios basales, en los corticales y en los mixtos (figura 4).⁵² Las hiperintensidades en los ganglios basales no son exclusivas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cuadro 6).

En otra investigación se estableció que los pacientes con hiperintensidades en los ganglios basales sufren demencia en una etapa más temprana y su enfermedad es más breve (6.7 a 8 meses) Este estudio tiene sensibilidad de 63% y especificidad de 88%.⁵³

Los pacientes con la nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob sufren alteraciones en los

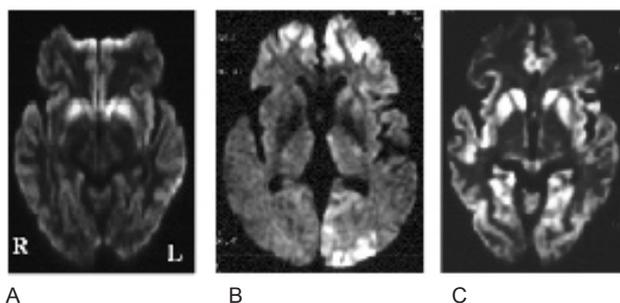


Figura 4. Hiperintensidades en la resonancia magnética en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Cuadro 6. Hiperintensidades en los ganglios basales en la resonancia magnética

Enfermedades inflamatorias

SIDA
Infección por el virus Epstein Barr
Criptococosis
Panencefalitis esclerosante subaguda
Esclerosis múltiple
Enfermedad de Behcet
Encefalitis posestreptocócica

Enfermedades metabólicas/tóxicas

Enfermedad de Wilson
Gangliosidosis GM1
Hipoglucemia
Hipoxia
Intoxicación de CO₂

Tumores

Germinoma

Enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Alzheimer
Demencia por cuerpos de Lewy
Enfermedades mitocondriales

Enfermedad vascular

CADASIL
Demencia vascular
Enfermedades psiquiátricas
Depresión
Esquizofrenia

ganglios de la base, lo que se conoce como el signo pulvinar.^{54,55} En el 2004, la OMS definió este signo como hiperintensidad pulvinar simétrica bilateral relacionada con la intensidad del resto de la sustancia gris en los núcleos basales y cortical (figura 5).

En años pasados se han investigado otras pruebas diagnósticas. Se confirmó la acumulación de

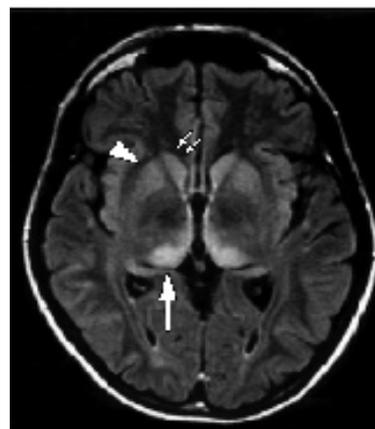


Figura 5. Signo de pulvinar.

la proteína priónica anormal (PrP^{sc}) en el tejido cerebral; sin embargo, se ha encontrado dicha proteína en la orina de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica y familiar. Es una prueba no invasora y de fácil acceso que permite un diagnóstico más temprano. Head⁵⁶ realizó un estudio con el fin de corroborar dicho hallazgo, en el que analizó muestras de 83 pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; ninguno de los casos probables o definitivos tuvo una prueba positiva. No se logró confirmar la existencia de la proteína priónica en la orina, al parecer la proteína que se aísla en dichos pacientes es una inmunoglobulina. En la actualidad existen otros estudios que permiten comprobar estos datos.

Se ha detectado la PrP en la mucosa olfatoria de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob definitiva, pero no en la mucosa nasal, lo que sugiere que la biopsia de la mucosa olfatoria puede utilizarse como una prueba diagnóstica.⁵⁷

Se considera que esta enfermedad es neurodegenerativa. Se sospecha que hay una liberación de mediadores, como son algunas citocinas pro y antiinflamatorias, en el líquido cefalorraquídeo. Hace poco se determinó la presencia de citocinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10) en 20 pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y en 21 con otros padecimientos neurodegenerativos; las concentraciones fueron significativamente mayores en sujetos con encefalopatía espongiiforme (9.8 ng/mL para IL-10 y 26.4 ng/mL para IL-4).⁵⁸

Diagnóstico diferencial

Otros trastornos neurológicos que provocan cuadros demenciales pueden confundirse con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, entre ellos enfermedad de Alzhemier, de Binswanger, parálisis supranuclear progresiva, leucoencefalopatías, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración estriatonigra, esclerosis lateral amiotrófica, toxicidad con litio, encefalitis virales, hematomas subdurales, sarcoidosis, enfermedades psiquiátricas y tumores. En cuanto a la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el diagnóstico diferencial se realiza con la deficiencia de vitamina B₁₂, las enfermedades de Alzheimer, vascular cerebral y de Wilson, y con la vasculitis.⁵⁹

Tratamiento

Hasta la fecha no hay un tratamiento que altere el cuadro clínico de las enfermedades por priones y lo único que se puede ofrecer son métodos paliativos. Muchas sustancias han demostrado tener alguna actividad *in vitro* contra los priones, entre ellas el rojo Congo, la anfotericina B, antraciclinas, polianiones sulfatados, porfirinas, clorpromacina y quinacrina, entre otros.

En pruebas realizadas en ratones, la administración de citidil-guanil-oligodesoxinucleótidos (CpG-ODNs) estimula el sistema inmunitario y tiene un aparente efecto anti-prión, posiblemente por inducción de anticuerpos antiPrP.⁶⁰

En el 2003, en Inglaterra, se reportó la mejoría de un paciente joven con diagnóstico de nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tratado con fármaco experimental, un polisulfato pentosano, que se le administró mediante inyección intracerebral. Tras ocho meses de tratamiento, los médicos comprobaron mejoría en las funciones neurológicas, incluyendo la deglución, la atención, el estado de alerta y la respuesta a estímulos verbales.

Algunos investigadores han propuesto el uso de este medicamento para prolongar la supervivencia de los pacientes y mejorar la calidad de vida. No se ha autorizado como parte del tratamiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.⁶¹ Hasta ahora no hay suficientes demostraciones de que alguna de estas sustancias experimentales ejerza algún efecto curativo en los padecimientos priónicos.

REFERENCIAS

1. Prusiner SB. Molecular biology of prion disease. *Science* 1991;252:1515-22.
2. Griffith JS. Self replication and scrapie. *Nature* 1969;215:1043-4.
3. Cuillé J, Chelle PL. La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable? *Comptes Rendus Acad Sci* 1936;203:1552-4.
4. Chandler RL. Encephalopathy in mice produced by inoculation with scrapie brain material. *Lancet* 1961;1:1378-9.
5. Manuclidis L. Dementias, neurodegeneration and viral mechanisms of disease from the perspective of human transmissible encephalopathies. *Ann NY Acad Sci* 1994;724:259-81.
6. Belay ED, Maddox RA, Gambetti Pierluigi, et al. Monitoring of occurrence or emerging forms of Creutzfeldt-Jakob disease in the United States. *Neurology* 2003;69:173-81.
7. *Journal of the house of commons* 1755;27:87.
8. Besnoit C, Morel C. Note sur les lesions nerveuses de la tremblante du mouton. *Rev Vet* 1898;23:397-400.
9. Dickinson AG, Fraser H. An assessment of the genetics of scrapie in sheep and mice. In: Prusiner SB, editor. *Slow transmissible diseases of the nervous system*. Vol. 1. New York: Academic press, 1979:367-86.
10. Alper T, Cramp WA. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 1967;214:761-4.
11. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: epidemic occurrence of "kuru" in the native population. *N Engl J Med* 1957;257:974-8.
12. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige erkrankung des zentralnervensystems. In: Nissl F, Alzheimer A, editors. *Histologische und histopathologische arbeiten über die grosshirnrinde*. Jena: Gustav Fisher, 1921;6:1-48.
13. Jakob A. Über eigentartige erkrankungen des zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen befunde (spastische pseudosklerose-encephalo-myelopathie). *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1921:132-46.
14. Kretzschmar HA. Human prion disease (spongiform encephalopathies). *Arch Virol (Suppl)* 1993;7:261-93.
15. Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:338-9.
16. Prusiner SB. Prions. *Sci Am* 1984;48-57.
17. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in UK. *Lancet* 1996;347:921-7.
18. Stahl N, Baldwin MA, Teplow DB, et al. Structural studies of the scrapie prion protein using mass spectrometry and amino acids sequencing. *Biochemistry* 1993;32:1991-2002.
19. Haywood AM. Transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1997;337:1821-8.
20. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997;278:245-57.
21. Kocisko DA, Priola SA, Raymond GJ, et al. Species specificity in the cell-free conversion of prion proteins in their protease-resistant forms: a model for the scrapie species barrier. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3923-7.
22. Gasset M, Westaway D. Los priones y su biología. *Rev Neurol* 2000;31(2):129-32.

23. Dalsgaard N. Prion diseases. An overview. *APMIS* 2002;110(1):3-13.
24. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005;64:643-8.
25. Goldfarb LG, Korenzyn AD, Brown P, et al. Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to Creutzfeldt-Jakob disease in Sephardic Jews of Libyan and no-Libyan origin. *Lancet* 1990;336:637-8.
26. Meiner Z, Gabszon R, Prusiner SB. Familial Creutzfeldt-Jakob disease. Codon 200 prion disease in Libyan jews. *Medicine* 1997;76:227-37.
27. Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992;258:806-8.
28. Patry D, Curry B, Easton D. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) after blood product transfusion from a donor with CJD. *Neurology* 1998;50:1872-3.
29. Wilson K, Ricketts M. The success of precaution? Managing the risk of transfusion transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Transfusion* 2004;44:1475-8.
30. Johnson R, Gibbs C. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1998;339:1994-2004.
31. Brown P, Preece M, Brandel JO, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000;55:1075-81.
32. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P. Creutzfeldt-Jakob disease in United Kingdom patients treated with human pituitary growth hormone. *Neurology* 2003;61:783-91.
33. Ladonaga A, Puopolo M, Croes EA. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia and Canada. *Neurology* 2005;64:1586-91.
34. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, et al. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* 2004;127:2348-59.
35. Salazar AM, Masters CL, Gajdusek DC, et al. Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia: relation to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1983;14:17-26.
36. Worrall BB, Rowland LP, Chin SM, et al. Amyotrophy in prion diseases. *Arch Neurol* 2000;57:33-38.
37. Niewiadomska M, Kulczycki J, Wochnick-Dyjas D, et al. Impairment of the peripheral nervous system in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2002;59:1430-6.
38. Masters CL, Harris JD, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease. Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979;5:177-88.
39. Cathala F, Brown P, Castaigne P. La maladie de Creutzfeldt-Jakob en France continentale etude retrospective de 1968-1977. *Rev Neurol* 1979;5:439-54.
40. Concerted action of the EU. Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in the European community. Minutes of the second meeting in Rome July 3, 1993, and the third meeting in Paris, April 29-30, 1994.
41. Concerted action of the EU. Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in the European community. Minutes of the meeting in Amsterdam, June 12-13, 1998.
42. Brandel JP, Deaslerie-Laupretre N, Laplanche JL, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000;54:1095-9.
43. Will RG, Ironside JW, Zeidler M. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-5.
44. Escudero J, Torrella. Cronología de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2000;31:141-7.
45. Spencer M, Knight R, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ* 2002;324:1479-82.
46. Gonzalo-Pascual I, Cuadrado-Corrales N. Neuropatología de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2000;31:160-1.
47. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811-5.
48. Ortega-Albás JJ, Serrano-García AL. Neurofisiología de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2003;36:376-80.
49. Geschwind M, Martindace J, Miller D. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2003;60:813-6.
50. Aksamit A, Preissner C, Homburger H. Quantitation of 14-3-3 and neuron-specific enolase proteins in CSF in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2001;57:728-30.
51. Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002;58:192-7.
52. Shia Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63:443-9.
53. Meissner B, Köhler K, Körtner K, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 2004;63:450-6.
54. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign of magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000;355:1412-8.
55. Summers D, Collie D, Zeidler M, et al. The pulvinar sign in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2004;61:446-7.
56. Head MW, Kouverianou E, Taylor E, et al. Evaluation of urinary PrPsc as a diagnostic test for sporadic, variant and familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005;64:1794-6.
57. Zanusso G, Ferrari S, Cardons F, et al. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 2003;348:711-9.
58. Stoeck K, Bodemer M, Ciesielczyk B, et al. Interleukin 4 and interleukin 10 levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2005;62(10):1591-4.
59. Zerr I, Poser S. Clinical diagnosis and differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and the new variant Creutzfeldt-Jakob disease: with special emphasis on laboratory tests. *APMIS* 2002;110(1):88-98.
60. Aguzzi A, Heikenwalder M, Miele G. Progress and problems in the biology, diagnosis and therapeutics of prion disease. *J Clin Invest* 2004;114:153-60.
61. Mayor S. News: small improvement seen in teenager with new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ* 2003;327:765.

Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda

Jesús Duarte Mote,* Salvador Díaz Meza,** Víctor Enrique Lee Eng Castro***

RESUMEN

La rabdomiólisis es la liberación de componentes de músculo lesionado a la circulación, y sus causas son muchas. La compresión directa de un grupo muscular conduce a lesión por aplastamiento, con isquemia muscular si la tensión del tejido se eleva y excede la de perfusión capilar, lo que constituye el mecanismo principal de la rabdomiólisis traumática. Una vez liberada la compresión, el tejido afectado se reperfunde. La isquemia muscular seguida de reperfusión (lesión–isquemia–reperfusión) representa su mecanismo fisiopatológico. La intoxicación aguda por alcohol, con la consiguiente inmovilidad y coma, es el factor etiológico más común de compresión muscular directa. Otras causas son de tipo infeccioso, metabólico y genético. La emisión de orina oscura, positiva en las tiras reactivas para sangre a pesar de la ausencia de eritrocitos en el microscopio, sugiere mioglobinuria y rabdomiólisis. La prueba diagnóstica más rápida y económica es la concentración sérica de la creatina-cinasa (CK). La insuficiencia renal aguda es una de las complicaciones más graves de este padecimiento y ocurre en 4 a 33% de los casos, con mortalidad de 3 a 50%. La resucitación vigorosa con líquidos es la piedra angular del tratamiento.

Palabras clave: rabdomiólisis, insuficiencia renal, síndrome compartimental.

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is the liberation of components of injured skeletal muscle into the circulation. There are many etiologies of rhabdomyolysis. Direct compression of muscle leading to a local crush injury is the most common mechanism of traumatic rhabdomyolysis. Compression causes muscle ischemia, as tissue pressure rises to a level that exceeds capillary perfusion pressure. When the compression is relieved, the muscle tissue is reperfused. Muscle ischemia followed by reperfusion (ischemia–reperfusion–injury) represents the fundamental pathophysiologic mechanism of rhabdomyolysis. Acute alcohol intoxication with subsequent immobility and coma is the most common etiologic factor of direct muscle compression. Other etiologies are infectious, metabolic and genetics. Dark, tea-colored urine that is dipstick positive for blood despite the absence of red blood cells on microscopy is suggestive of myoglobinuria and rhabdomyolysis. The quickest and least expensive screening test for rhabdomyolysis is the serum CK level. Acute renal failure is one of its most serious consequences and occurs in 4 to 33% of cases, carrying with it a mortality rate of 3 to 50%. The vigorous fluid resuscitation is the cornerstone of the treatment.

Key words: rhabdomyolysis, renal failure, compartment syndrome.

Aunque los padecimientos que cursan con rabdomiólisis se describieron a finales del siglo XIX y principios del XX, fue hasta la segunda Guerra Mundial, en Londres, que se hicieron sus primeras descripciones

detalladas como consecuencia del nuevo (para entonces) síndrome de aplastamiento.¹⁻⁵

Rabdomiólisis literalmente significa lesión del sarcolema del músculo esquelético, que ocasiona liberación de sus componentes en la sangre o la orina.⁶

La lesión muscular, independiente del mecanismo de base, genera una cascada de sucesos que conducen a la entrada de iones de calcio extracelular al espacio intracelular.⁷ El exceso de calcio intracelular causa interacción patológica entre la actina y la miosina con la destrucción final del músculo y la consecuente fibrosis de la fibra muscular.

A raíz de los múltiples bombardeos que sufrió la ciudad de Londres durante la segunda Guerra Mundial se pudo describir y caracterizar al síndrome de aplastamiento, lo que también permitió avance en el conocimiento de la fisiopatología de la rabdomiólisis.^{1,2,3}

* Jefe de terapia intensiva, Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM Toluca, Estado de México. Médico internista adscrito al departamento de medicina interna, Hospital General de Zona 220 IMSS, Toluca, Estado de México.

** Jefe de la división de medicina interna.

*** Médico residente de tercer año de la especialidad de medicina interna.
Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM Toluca, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Av. Venustiano Carranza 1607, colonia Federal, CP 50120, Toluca, Estado de México. Tel. (01-722) 212-6210. E-mail: jesusdm3@hotmail.com, jesusdm3@yahoo.com.mx
Recibido: marzo, 2006. Aceptado: agosto, 2006.

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

En la actualidad se conocen muchos otros problemas que pueden ocasionar cuadros muy semejantes en su comportamiento y fisiopatología al síndrome de aplastamiento, con la consecuente rabdomiólisis. La mayor parte de ellos de origen traumático, como los que se observan en desastres naturales, accidentes laborales o conflictos bélicos.

Las causas de índole médica (por ejemplo intoxicación alcohólica o sobredosis de drogas, en las que la inmovilización prolongada, hipoperfusión localizada y lesión muscular consecuente generan un cuadro muy parecido al de aplastamiento) son importantes en medicina interna, pues algunas de ellas derivan en insuficiencia renal, una de las complicaciones más graves, que ocurre en 4 a 33% de los casos de rabdomiólisis e implica mortalidad de 3 al 50%.⁸

En 1944 la mioglobina se identificó como el pigmento responsable del oscurecimiento urinario y se esclarece su importante función en la insuficiencia renal de pacientes con traumatismos graves,⁹ pues es altamente nefrotóxica, sobre todo en quienes sufren depleción del volumen.¹⁰

CAUSAS

La base fisiopatológica de la rabdomiólisis es la destrucción muscular. Esta situación puede deberse a varios mecanismos que alteran la integridad del sarcolema muscular y que luego ocasionan la liberación de diferentes componentes intracelulares (cuadro 1). El principal causante de lesiones al riñón es la mioglobina. Si se dañan más de 100 g de músculo estriado, la capacidad de la haptoglobina para fijar a la mioglobina se verá rebasada, lo que ocasionará su libre filtración renal, precipitación tubular y, por último, obstrucción.^{7,11}

La hemoglobinuria que sucede en los procesos de hemólisis puede generar lesión renal muy similar a la de la mioglobinuria, sin embargo, es muy raro que ocasione insuficiencia renal.¹⁰

Aunque también es causa rara, la indumentaria que emplean los atletas de deportes extremos en ambiente húmedo puede ocasionar problemas para disipar el calor y aumentar la posibilidad de rabdomiólisis.

Muchos procesos infecciosos, inflamatorios, metabólicos y endocrinológicos aumentan el riesgo de

Cuadro 1. Causas de rabdomiólisis y mioglobinuria

Traumáticas
Síndrome de aplastamiento, lesión por compresión, síndrome compartimental y oclusión vascular.
Infecciones
<i>Bacterianas</i> , más a menudo enfermedad de los legionarios, estreptococo, <i>Salmonella</i>
<i>Virales</i> , más a menudo influenza
<i>Micóticas</i> (p. ej. <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>)
Malaria
Alteraciones hidroelectrolíticas
Hipofosfatemia, hipopotasemia, hipo o hipernatremia
Coma hiperosmolar y cetoacidosis
Drogas
Alcohol, heroína, cocaína, fenilciclidina, anfetaminas, ecstasy
Medicamentos
Clofibrato, estatinas, estatinas y gemfibrozil*
Inducida por anestésicos: halotano, succinilcolina
Neurolépticos: fenotiazinas, butirofenona
Hipertermia
Ataque de calor
Hipertermia maligna

*Es más probable que las estatinas y el gemfibrozil combinados causen la rabdomiólisis que cada una por separado.

lesión muscular importante, y con ello el de rabdomiólisis (cuadros 2, 3 y 4).

Cuadro 2. Causas de rabdomiólisis: traumáticas, relacionadas con el calor, isquémicas y por ejercicio

Traumáticas
Descarga por rayo
Inmovilización
Quemaduras de tercer grado extensas
Lesión por aplastamiento
Relacionadas con el calor
Ataque de calor
Hipertermia maligna
Síndrome neuroléptico maligno
Isquémicas
Lesiones isquémicas de las extremidades
Por ejercicio
Carrera de maratón
Exceso de ejercicio físico en atletas no entrenados
Ejercicio patológico
Deterioro de la disipación de calor
Exceso de ejercicio en personas con enfermedad por células falciformes

En casos en los que no hay causa evidente de rabdomiólisis, o luego de procesos relativamente leves, debe sospecharse base genética (cuadro 4).

Se han informado cuadros (luego de ejercicio extenuante, prácticas militares o infecciones graves) en los

Cuadro 3. Causas de rabdomiólisis: infecciosas, inflamatorias, metabólicas y endocrinológicas**Infecciosas**

Virales: virus de la influenza B, virus de la parainfluenza, adenovirus, virus Coxsackie, virus ECHO, virus del herpes simple, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, VIH.

Bacterianas: *Streptococcus*, *Salmonella*, *Legionella*, *Staphylococcus* y especies de *Listeria*

Inflamatorias

Polimiositis

Dermatomiositis

Síndrome de fuga capilar

Mordedura de serpiente (sobre todo en Sudamérica, Asia y África)

Metabólicas y endocrinológicas

Alteraciones electrolíticas: hiponatremia, hipernatremia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia

Hipotiroidismo

Tirotoxicosis

Cetoacidosis diabética

Síndrome hiperosmolar no cetósico

Cuadro 4. Causas genéticas de rabdomiólisis

Metabolismo lipídico

Deficiencia de la carnitina palmitoil transferasa

Deficiencia de carnitina

Deficiencia de la deshidrogenasa CoA de cadenas corta y larga

Metabolismo de los carbohidratos

Deficiencia de miofosforilasa (enfermedad de McArdle)

Deficiencia de fosforilcinasa

Deficiencia de fosforilfructocinasa

Deficiencia de fosfogliceratomutasa

Deficiencia de deshidrogenasa láctica (elevación característica de la concentración de CPK con DHL normal)

Metabolismo de las purinas

Deficiencia de mioadenilato deaminasa

Distrofia muscular de Duchenne

que se pudieron comprobar alteraciones funcionales de la carnitina palmitoil transferasa II (CPT II), que limita de forma importante la producción de energía, y que culminan en rabdomiólisis.¹²

En nuestro medio los traumatismos y quemaduras eléctricas representan causas mucho más frecuentes y obvias de rabdomiólisis. Otra causa frecuente son algunas intoxicaciones (p. ej. por alcohol) en las que hay alteración prolongada del estado de alerta con problemas evidentes de perfusión por compresión de ciertos grupos musculares.¹²⁻¹⁵

La rabdomiólisis por compresión muscular con alteraciones de la perfusión también puede observarse en procesos quirúrgicos prolongados con problemas para la adecuada movilidad del paciente, como en operaciones urológicas, cardíacas o torácicas.^{10,16,17}

FISIOPATOLOGÍA

El daño muscular grave debido a problemas de perfusión proporciona el fundamento fisiopatológico de la rabdomiólisis. Como ya se mencionó, la lesión del músculo estriado debida a isquemia ocasiona liberación de diferentes compuestos intracelulares, entre ellos la mioglobina.

El aplastamiento muscular es su causa más frecuente, sin embargo, cualquier lesión que ocasione daño extenso directo (como las estatinas) o bien isquemia (como en la inmovilización prolongada por intoxicación etílica) culminará en rabdomiólisis. El daño al músculo estriado y la liberación consecuente de compuestos intracelulares generan una cantidad importante de radicales libres por la respuesta metabólica local a la reperfusión, lo que aumenta el grado de la lesión.

La isquemia muscular, cualquiera sea su causa, inicia los procesos patológicos estructurales en la membrana de la célula muscular, la producción inadecuada de energía por insuficiencia de oxígeno detona las alteraciones para mantener los gradientes iónicos adecuados, lo que crea un ambiente anaerobio.

Varias investigaciones demuestran que la duración de la isquemia determinará el grado de lesión a la célula muscular. Luego de 2 horas se observan cambios funcionales irreversibles, la necrosis ocurre a partir de las 6 horas y, por último, las lesiones musculares son irreversibles y muy graves si la isquemia continúa durante 24 horas.¹⁰⁻¹²

La reperfusión, después de iniciadas las lesiones musculares por isquemia, aumenta el daño local, y la generación de radicales libres de oxígeno ocasionará una lesión mayor y más extensa.¹⁰

Los procesos infecciosos son otras causas de rabdomiólisis, en este caso el padecimiento tiene dos variantes: por invasión muscular directa o por liberación de toxinas. Estas formas se han observado en infecciones bacterianas y virales.^{18,19}

Entre las bacterianas el agente etiológico más frecuente es *Legionella*, seguido por especies de estreptococo; otros menos frecuentes, pero no menos importantes, son la tularemia, la salmonelosis y especies de estafilococo. Entre las virales, el de la influenza es el más frecuente pero también se observan el VIH, virus coxsackie y Epstein-Barr.

La rabdomiólisis ocasiona 7% de todas las insuficiencias renales, y entre ellas 4% necesita hemodiálisis.²⁰ En caso de rabdomiólisis por infección el porcentaje de insuficiencia renal aumenta de forma significativa, desde 25 hasta 100%.^{19,20}

Las quemaduras por descarga eléctrica la ocasionan tanto por destrucción muscular debida a la corriente eléctrica, como por la quemadura que sufren los tejidos; además de los problemas de perfusión debidos al frecuente síndrome compartimental. La insuficiencia renal por rabdomiólisis secundaria a quemaduras por descarga eléctrica se observa en cerca de 10% de los casos.¹⁹⁻²¹

La combinación de esteroides y relajantes musculares con base esteroide también es causa importante de rabdomiólisis, aunque el mecanismo de lesión aún no se define^{19,20} (figura 1).

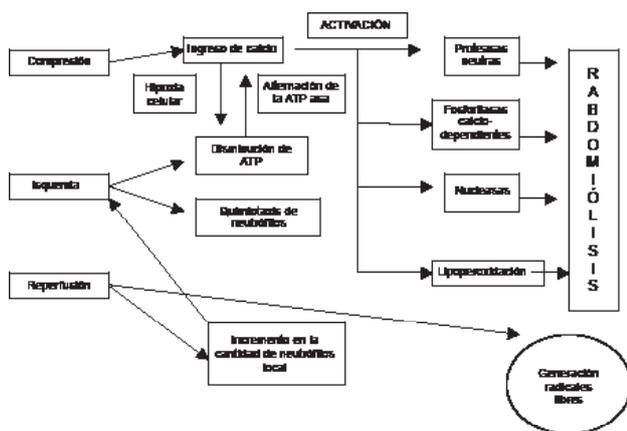


Figura 1. Fisiopatología de la rabdomiólisis.

Patogénesis de la lesión muscular

El buen funcionamiento de la bomba sodio-potasio (Na/K) y adenosina de trifosfatasa (ATPasa) sarcoplásmica mantiene los gradientes de concentración tanto de sodio (Na) como de calcio (Ca) (mucho menor cantidad intracelular que extracelular).

La compresión muscular y la consecuente isquemia provocan estrés en la membrana, con apertura de ciertos canales transmembranales, los cuales permiten la entrada a la célula muscular no sólo de agua sino de Na y Ca. Este edema intracelular y el alto contenido de calcio ocasionan activación de las proteasas neutrales citoplasmáticas y posterior degradación de las proteínas miofibrilares.

También se activan las fosforilasas dependientes de calcio, lo que degrada la membrana citoplasmática, afecta la cadena respiratoria mitocondrial y activa algunas nucleasas por la inhibición de la respiración celular.

La isquemia sostenida genera metabolismo anaerobio con disminución importante en la producción de trifosfato de adenosina (ATP), que por último reduce la función de la bomba Na/K ATPasa, lo que mantiene la acumulación de líquido y calcio intracelulares.

El padecimiento es un episodio quimiotáctico para los neutrófilos, los cuales generan una serie de enzimas proteolíticas que continúan la lesión una vez que el proceso de reperusión se lleva a cabo.

El daño ocasionado por la reperusión se debe a la conversión de hipoxantina a xantina mediante la xantina oxidasa, lo que genera iones superóxido.

Estos radicales libres darán paso a una tercera fase de lesión, de moléculas intracelulares y extracelulares, que desencadena un proceso de peroxidación de lípidos en las membranas. Este tipo de lesión muscular es favorecido por la presencia de iones ferrosos-férricos en el anillo porfírico de la mioglobina.

Por último, hay muerte celular y la liberación consecuente del contenido intracelular hacia la circulación general.¹⁸⁻²¹

Las fases de la rabdomiólisis son:

1. Lesión mecánica por aplastamiento (hipoperfusión-isquemia).
2. Reperusión y activación de los neutrófilos.
3. Producción y liberación de radicales libres.
4. Liberación de componentes intracelulares.

La peroxidación de las membranas ocasiona fuga membranosa que, en combinación con las alteraciones en la función de la bomba Na/K ATPasa, genera edema intracelular con acumulación de líquido intersticial. Estos sucesos se observan en periodos mínimos de 3 horas de isquemia seguidos por reperusión. Los grupos musculares más afectados son los que están confinados dentro de láminas fibrosas estrechas y poco extensibles, como los de piernas y antebrazos, áreas donde más a menudo se observa el síndrome compartimental.

Los signos y síntomas de este síndrome incluyen grupo muscular tenso, edematoso, doloroso y con acortamiento muscular pasivo (el hallazgo más

sensible); hay parestesias o anestesia, debilidad o parálisis de la extremidad afectada y disminución de los pulsos periféricos. Contra la creencia popular de que la existencia de pulsos descarta síndrome compartimental, se ha demostrado que aun en presencia de pulsos puede haber deterioro importante de los compartimientos.²¹

Una vez que se lleva a cabo la reperfusión de un tejido isquémico, el músculo afectado liberará a la circulación sus componentes intracelulares con efectos tóxicos sistémicos.

El aumento de la permeabilidad capilar en el tejido reperfundido favorece la importante acumulación de líquido. El componente tóxico y la hipovolemia constituyen las manifestaciones de rabdomiólisis en el síndrome de aplastamiento.

Informes demuestran que hasta en 66% de los pacientes con síndrome de aplastamiento la causa de muerte fue choque hipovolémico.

El componente tóxico ocasiona alteraciones electro-líticas graves, como muestra el cuadro 5. La segunda causa de muerte en este tipo de enfermos es la hiperpotasemia, que junto a la hipocalcemia generan efecto inotrópico negativo y alteraciones graves del ritmo cardiaco.

Cuadro 5. Contenido intracelular liberado durante la rabdomiólisis y sus efectos

Agente	Efecto
Potasio	Hipercaliemia, cardiotoxicidad favorecida por la hipocalcemia y la hipovolemia
Fosfato	Hiperfosfatemia, deterioro de la hipocalcemia, calcificaciones metastásicas
Ácidos orgánicos	Acidosis metabólica y aciduria
Mioglobina	Mioglobinuria y nefrotoxicidad
Creatina-cinasa (CK)	Elevación de las concentraciones de CK
Tromboplastina	Coagulación intravascular diseminada

La liberación de tromboplastina aumenta la posibilidad de coagulación intravascular diseminada. Por tanto, las bases del tratamiento son:

1. Reposición intensiva de líquidos.
2. Corrección intensiva de alteraciones electrolíticas.
3. Vigilancia y tratamiento tempranos de los problemas por coagulopatía.

Lesión renal

Las causas de insuficiencia renal en pacientes con rabdomiólisis son variadas, entre las que se incluyen toxicidad tubular directa, formación de cilindros de mioglobina en los túbulos y efectos vasoconstrictores.²²⁻²⁴

La insuficiencia renal, entendida como la situación en que es necesario el tratamiento sustitutivo, se observa en 4 a 33% de los casos, con mortalidad que va del 3 al 50%.

Los mecanismos por los cuales se observa la afección renal son básicamente tres:

1. Disminución de la perfusión renal.
2. Obstrucción tubular por filtración de pigmentos.
3. Efectos tóxicos directos de la mioglobina en los túbulos renales.

Al principio la afección renal se explica por la hipovolemia debida al cuadro primario que dio origen a la rabdomiólisis, con estimulación importante del sistema simpático y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, lo último facilitado también por la existencia de la mioglobina.²⁴⁻²⁶ Ésta tiene efecto vasoconstrictor indirecto al ocasionar la liberación de varios agentes vasoconstrictores como la endotelina 1 y el factor activador de plaquetas.

La mioglobina liberada a la circulación es captada por la haptoglobina, una globulina alfa 2, y retirada de la circulación mediante el sistema reticuloendotelial. En caso de rabdomiólisis, las concentraciones de mioglobina superan la capacidad de depuración del sistema reticuloendotelial, lo que incrementa de forma importante las concentraciones sanguíneas libres, cuando la mioglobina alcanza entre 0.5 y 1.5 mg/dL ocurre mioglobinuria.

La mioglobina no se reabsorbe en los túbulos renales y, cuando ocurre la reabsorción de agua, se concentra y ocasiona la coloración oscura de la orina. En caso de que las tiras reactivas para orina tengan valor positivo a los componentes de hemoglobina, en ausencia de eritrocitos, la probabilidad de mioglobinuria es alta.

El pH urinario determina la formación de cilindros y por ende la obstrucción tubular. La orina ácida y la cantidad de mioglobina filtrada propiciarán la formación de los cilindros, que se basa (junto con la

obstrucción tubular) en la interacción de la mioglobina con la proteína de Tamm-Horsfall, interacción favorecida por el medio ácido urinario.^{23,24,25}

El daño renal por mioglobina no sólo se basa en el aspecto mecánico, está bien demostrado el efecto tóxico directo, debido a la separación de la mioglobina en proteínas y moléculas de ferrihemato en medio ácido. El hierro cataliza la formación de radicales libres que, por último, generan el proceso de peroxidación de membranas en los túbulos renales. El grupo heme de la mioglobina lleva a cabo esta misma función, de nuevo los efectos dependen en gran medida de la acidez urinaria: en pH alcalino es mínimo este tipo de reacciones. También se ha demostrado que la desferroxamina (un quelante del hierro) tiene efecto nefroprotector.¹⁹⁻²²

En la rhabdomiólisis los agentes vasoactivos, como el factor activador de plaquetas, las endotelinas y las prostaglandinas alfa F2, pueden estar elevados, lo que ocasiona constricción de las arteriolas renales y disminución de la filtración glomerular.²⁶

Otras formas de daño renal por mioglobina se basan en la generación de ciertos compuestos vasoconstrictores similares a las prostaglandinas, que se forman durante el proceso de peroxidación. La degradación acelerada del óxido nítrico, debida a los radicales libres, también influye de forma importante en la lesión renal.²⁴⁻²⁶

DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico debe iniciar con prueba urinaria rápida mediante tira reactiva. La porción de ortoluidina de las tiras reactivas se teñirá de azul en presencia de hemoglobina o mioglobina; si el sedimento urinario no muestra eritrocitos, la reacción positiva a sangre puede tomarse como marcador de mioglobina. En este sentido, la muestra de suero color normal indica mioglobinuria, mientras que el suero pigmentado de marrón o rojo indica hemoglobinuria.^{27,28,29}

En casos dudosos (si se considera que el cuadro clínico es inespecífico, cuadro 6) la sospecha clínica de rhabdomiólisis se confirma mediante prueba positiva en orina o sérica para mioglobina, esto puede tomar varios días y no debe usarse para tomar decisiones terapéuticas.⁷

El tiempo es decisivo en esta afección. El tiempo de isquemia en el grupo muscular determina el peligro de

Cuadro 6. Hallazgos clínicos de la rhabdomiólisis

<i>Sistémicos</i>	<i>Locales</i>
Orina oscura	Dolor muscular
Fiebre	Debilidad
Malestar general	Edema
Náusea	
Vómitos	
Confusión	
Agitación	
Delirio	
Anuria	

que ocurra síndrome compartimental, luego lesiones de isquemia-reperusión y por último lesión muscular y rhabdomiólisis.

Todos los pacientes cuya enfermedad de base afecte los tejidos blandos (traumáticos, circulatorios, infecciosos) deberán vigilarse para poder identificar y tratar los aumentos indeseables de la tensión de los compartimientos. La existencia de pulsos tampoco garantiza la ausencia de daño muscular a los compartimientos. El estudio más sensible y menos costoso que se practica a pacientes con factores de riesgo es la medición de las concentraciones de creatina-fosfoquinasa (CPK), en ellos deben vigilarse las características de la orina y las concentraciones de CPK. Siempre deberá descartarse daño miocárdico.

Diagnóstico de rhabdomiólisis

La mioglobina está presente en todos los pacientes con rhabdomiólisis. Puede reconocerse con facilidad en muestras de orina con valor positivo alto en sangre, pero con pocos o ningún eritrocito. Sin embargo, la existencia de mioglobina no predice la posibilidad de daño renal, y tampoco es interdependiente con el grado de lesión muscular.^{26,27}

Un hallazgo más sensible y de mayor utilidad diagnóstica es la concentración sérica elevada de CPK, liberada por los músculos lesionados. Esta concentración puede predecir posibles complicaciones.^{25,27} La insuficiencia renal aguda es rara a menos que las concentraciones de CPK superen las 15,000 a 20,000 u/L. Aunque esta concentración aislada no puede predecir la evolución del problema, en todos los pacientes cuyas cifras de CPK alcancen las 5,000 u/L debe iniciarse tratamiento profiláctico. Durante la rhabdomiólisis también se liberan transaminasa glutámico oxalacética

(TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP), si estas enzimas están elevadas en ausencia de afección hepática siempre deberá considerarse la posibilidad de rabdomiólisis y vigilarse muy estrechamente las concentraciones de CPK.^{10,25,27}

Los datos clínicos de rabdomiólisis se listan en el cuadro 6. Éstos incluyen dolor muscular, debilidad e inflamación. Los hallazgos sistémicos se distinguen por la emisión de orina oscura, que en ocasiones constituye el primer signo, y además puede haber fiebre y mal estado general.

TRATAMIENTO

El éxito del tratamiento se basa, sobre todo, en la sospecha temprana, el buen manejo quirúrgico ante la posibilidad de síndrome compartimental y, en lo posible, evitar la lesión por reperfusión. Todo esto lo más pronto posible (en el lugar del siniestro si es el caso).

La utilidad del control energético hidroelectrolítico está bien demostrada. Mantener flujo renal adecuado, mediante flujo urinario elevado, limita la posibilidad de afección tubular por mioglobina. Incluso algunos autores han obviado el uso de bicarbonato y manitol mediante este control.²⁶

El uso de cristaloides seguidos de manitol ha demostrado efectos favorables. Aunque la carga de manitol represente peligro en pacientes con reserva miocárdica limítrofe e insuficiencia renal establecida, debe usarse hasta que se logre gasto urinario adecuado.

El manitol promueve diuresis osmótica y lavado de la mioglobina en los túbulos renales. También funciona como expansor del plasma, se ha observado que disminuye la tensión de los compartimientos (al remover el edema local) en experimentos animales y constituye una alternativa para la práctica de fasciotomías.²⁷ Por último, tiene efecto importante como quelante de radicales libres. Las alteraciones de volumen y electrolíticas demandan vigilancia estrecha en estos rubros.

Otro punto importante en el manejo es la alcalinización de la orina. Se ha demostrado que un medio alcalino inhibe el ciclo redox de la mioglobina y evita la peroxidación, además limita la vasoconstricción

renal. La dosis de bicarbonato suele ser alta para conseguir el pH adecuado. En un estudio se administraron en promedio 685 mEq durante 60 horas para mantener el pH por arriba de 6.5, la adición de acetazolamida ayuda a limitar los efectos sistémicos del bicarbonato.²⁸⁻³²

Sin embargo, otros autores sostienen que la simple uresis forzada es suficiente para mantener la diuresis de solutos y la alcalinización de la orina.^{26,32,33}

Aún no hay consenso sobre la utilidad del bicarbonato y manitol *versus* la solución fisiológica para obtener nefroprotección.²⁶ Sin embargo, el uso de bicarbonato está plenamente justificado en estos pacientes por la acidosis metabólica e hipercaliemia con las que cursan.

Se han probado tratamientos experimentales que suponen que la lesión por reperfusión se debe sólo a la generación significativa de radicales libres, de aquí que el uso de glutatión y análogos de la vitamina E como quelantes de los radicales libres haya probado beneficio.^{34,35} No obstante, si consideramos otros mecanismos de lesión, la desferroxamina,³⁵⁻³⁸ los bloqueadores de los receptores del factor activador de plaquetas y la endotelina (bosentan)³⁹ han probado reducir los efectos tóxicos sistémicos de la mioglobina.

El dantroleno inhibe la liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico y facilita el retorno intracelular del calcio y quizá sea el medicamento que limite el grado de lesión muscular.⁴⁰

La furosemida, aunque tiene tasa de éxito relativamente alta para convertir insuficiencias renales oligúricas en no oligúricas, también tiene la desventaja teórica de acidificar la orina, lo que incrementa la posibilidad de daño renal por mioglobina.^{19,26}

Tratamiento de la insuficiencia renal

La prevención de insuficiencia renal aguda secundaria a rabdomiólisis no ha cambiado mucho a lo largo del tiempo. Su manejo incluye identificación temprana y tratamiento energético del síndrome compartimental, resucitación adecuada con líquidos, corrección de la acidosis metabólica, infusión de bicarbonato de sodio, remoción del tejido necrótico y uso de manitol como agente antioxidante y diurético. Sin embargo, este tratamiento no está exento de riesgos (debe limitarse el uso de furosemida).^{17,19,26}

Los factores que más a menudo se involucran en el proceso de insuficiencia renal aguda en pacientes con rhabdomiólisis incluyen tasa de filtrado glomerular, acidemia, cantidad de tejido muscular lesionado y existencia de mioglobina en la orina. El aumento ligero de la cifra de creatinina implica disminución importante en la tasa de filtrado glomerular.²⁷

La acidemia es un factor que precipita la mioglobina en los túbulos renales, incluso acidosis leve con déficit de bases de sólo -4 es suficiente para iniciar el depósito de los pigmentos en el riñón. La cantidad de músculo esquelético dañado y la carga de mioglobina, indicados por las concentraciones séricas de CPK, pueden constituir un umbral para el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes críticos, como lo ha informado Beetham.⁴¹ La mioglobinuria no se relaciona con la aparición de insuficiencia renal aguda.²⁶

Los pacientes con factores de riesgo de rhabdomiólisis, déficit de bases hasta de -4 y función renal adecuada (creatinina menor de 1.5) tienen riesgo mínimo de padecer insuficiencia renal y en general no necesitan más pruebas de laboratorio. Pacientes con valores por encima de los mencionados se encuentran en riesgo alto y necesitan abordaje terapéutico más enérgico.

Sharp²⁷ propone el catálogo de riesgo para la insuficiencia renal durante la rhabdomiólisis (cuadro 7). Esta catalogación de los pacientes parece prometedora pero el tiempo determinará su utilidad real.

casi un tercio de los pacientes con rhabdomiólisis progresarán a insuficiencia renal aguda. La hemodiálisis ayuda a controlar el estado hidroelectrolítico del paciente y la insuficiencia renal en sí, y se justifica sobre todo cuando hay hipercaliemia intratable y sobrecarga de volumen y bicarbonato.²⁰

La hipocalcemia durante la rhabdomiólisis no debe tratarse a menos que el calcio se use como antagonista de los efectos tóxicos cardíacos de la hipercaliemia.⁴²

Los cambios en las concentraciones de calcio se distinguen por hipocalcemia en la fase oligúrica de la insuficiencia renal e hipercalcemia en la fase diurética, si hay hipercalcemia en la primera debe tratarse de forma intensiva, pues representa mucho mayor riesgo de complicaciones cardiopulmonares, sobre todo si coincide con hiperfosfatemia;⁴³ esto se debe a que el calcio administrado se deposita en los músculos lesionados y ocasiona calcificación metastásica.⁴⁴

La hiperfosfatemia casi siempre está presente y genera hipocalcemia por al menos dos mecanismos. Los complejos de fosfato sérico se unen al calcio y forman fosfato de calcio, que se deposita en los músculos dañados. La hiperfosfatemia también conduce al estado de disfunción de la vitamina D al inhibir las enzimas renales necesarias para su activación.

La hipercalcemia se ha informado en la fase de recuperación y también induce lesión renal. Se cree

Cuadro 7. Diferentes grupos de riesgo que pueden padecer insuficiencia renal durante la rhabdomiólisis

Riesgo	Cr al ingreso	Déficit de base al ingreso	Estado fisiológico	Valor predictivo
Bajo	± 1.5	-4 o mayor	Sin acidosis	VPN=100%
Intermedio*	Menos de 1.5	-4 o menor	FGR normal Acidosis	VPP=7%
Alto*	Más de 1.5	-4 o menor	Bajo FGR Acidosis	VPP=52%

FGR: filtrado glomerular renal; Cr: creatinina; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo, *p=0.002.

Se recomienda hacer una primera medición al ingreso y una segunda a las 18 ó 24 horas, para determinar el grado de riesgo al paciente, por supuesto con ajustes terapéuticos durante su evaluación.²⁷

No obstante el adecuado manejo en la resucitación y profilaxis contra la lesión renal por mioglobinuria,

que puede deberse a la remoción de los depósitos de calcio en los tejidos lesionados. Rara vez se observa en pacientes bien tratados en los cuales el fosfato sérico es bien controlado durante el periodo de insuficiencia renal. La acidosis láctica puede ocurrir por depleción importante del volumen e hipotensión.

Tratamiento del síndrome compartimental

Cuando se sospecha que está en proceso el síndrome compartimental se necesita estrecha vigilancia y decidir lo más pronto posible la intervención quirúrgica.

Los pulsos periféricos aún pueden ser palpables, no obstante que el paciente tenga déficit neurológico (sobre todo sensorial), que es uno de los principales hallazgos. El retraso de más de 6 horas en el diagnóstico puede conducir a daños musculares irreversibles o incluso la muerte de las células musculares.

Se han fabricado muchos equipos para medir la tensión de los compartimientos, y aunque valores entre 30 y 50 mmHg justifican la intervención quirúrgica, es mejor tomar el valor umbral cuando la tensión de los compartimientos llega a 20 mmHg menos que la tensión diastólica del paciente. Las fasciotomías deben llevarse a cabo de forma temprana, antes que ocurra lesión muscular; si se espera a que el dolor desaparezca y haya parálisis, la recuperación del tejido será pobre y los índices de infección local muy altos.^{45,46}

El tiempo de isquemia que culmina en lesión muscular y neurológica irreversible es de 6 a 8 horas. Se han hecho estudios para determinar el tiempo máximo en que se puede lograr una fasciotomía exitosa, y algunos autores⁴⁴⁻⁴⁶ encontraron que si se practica luego de 12 horas de iniciados los síntomas sólo es exitosa en 8% de los pacientes. En 46% se informan índices de infección y en 21%, amputaciones.

Bradley informa fracaso en 80% de las fasciotomías practicadas a pacientes que ya tenían parálisis del miembro afectado.⁴⁷

También se ha demostrado que estas operaciones tardías no son benéficas, sólo convierten una herida cerrada en abierta, lo que aumenta las posibilidades de infección local y posteriormente sistémica.^{46,47}

Estudios realizados en Japón demostraron que las fasciotomías tardías y los desbridamientos radicales empeoran el pronóstico de los pacientes.⁴⁶

En quienes no se ha podido practicar las operaciones antes de 12 horas, la necrosis progresa o hay signo de coagulopatía y sepsis, la amputación del miembro puede ser la única medida de salvarles la vida.⁴⁴⁻⁴⁷

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Estudios realizados en Sudáfrica demostraron que el déficit de bases, el retraso en el tratamiento y las concentraciones de CPK son los factores más importantes para predecir la progresión hacia insuficiencia renal. Se han hecho muchas investigaciones a este respecto y la mayoría coincide en la utilidad de las concentraciones de CPK, aunque su valor umbral es muy dispar y va desde las 15,000 hasta las 75,000 u/L. Otros estudios atribuyen mayor capacidad de predicción a las concentraciones de mioglobina,^{47,48,49} no obstante, no se dispone de este procedimiento en todos los hospitales y su costo es elevado.

Otros estudios reportan que las concentraciones de creatinina por arriba de 1.7 al ingreso predicen la progresión hacia insuficiencia renal aguda y la necesidad de hemodiálisis mejor que las concentraciones de CPK, aunque metodológicamente el estudio tiene deficiencias.⁴⁸

Por tanto, hasta el momento las concentraciones de CPK por encima de 15,000 u/L y el déficit de bases mayor a -4, junto a retraso de más de 12 horas en el tratamiento, constituyen los principales criterios de probable lesión renal aguda por rabdomiólisis.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO

Una vez que el paciente tiene rabdomiólisis, deberá evaluarse el riesgo que tiene de progresar a disfunción renal. Los pacientes con concentración de CPK mayor a 15,000 u/L se consideran en riesgo.

El primer objetivo es limitar la posibilidad de disfunción renal:

1. Asegurar uresis de 200 mL/h (en pacientes con quemaduras por descarga eléctrica el rango de uresis deseable es de 1 a 2 mL/kg/h, para evitar mayor edema en las zonas lesionadas).²⁵
2. Mantener el pH urinario entre 6 y 7.
3. Mantener el pH sérico por debajo de 7.5.
4. Asegurar la estabilidad hemodinámica del paciente y evitar sobrecarga hídrica.

El tratamiento se sugiere de la siguiente manera:

1. Se inicia con bolo de solución mixta más 100 mEq de bicarbonato durante 30 minutos.

2. Se continúa la misma solución en infusión de 2 a 5 mL/kg/h y al mismo tiempo se administra bolo de manitol al 20% de 0.5 g/kg durante 15 minutos.

3. Se mantiene la infusión de manitol de 0.1 g/kg/h.

4. La infusión y siguientes bolos se ajustan para mantener la uresis en 200 mL/h.

5. Si a pesar de esto el pH de la orina está por debajo de 6 y el pH sérico por arriba de 7.45, se administra dosis de acetazolamida para favorecer la secreción renal de bicarbonato.

6. Debe vigilarse muy estrechamente la osmolaridad sérica y la volemia, para evitar complicaciones.

La insuficiencia renal por rhabdomiólisis puede prevenirse con tratamiento pronto y enérgico de la depleción del volumen, y mediante flujo urinario alto (200 a 300 mL/h) con solución salina.⁴⁹⁻⁵⁴

Algunos autores con amplia experiencia en el tratamiento de estos enfermos, sobre todo en lesiones por aplastamiento, recomiendan agregar manitol y bicarbonato de sodio al tratamiento.⁵⁴

El manitol, por sus características osmóticas, ocasiona descompresión y remoción del edema de los tejidos lesionados. También es un efectivo quelante de radicales libres de oxígeno y puede reducir la lesión inducida por mioglobina en el riñón, mediante los radicales libres. Teóricamente la alcalinización de la orina reduce la precipitación de los cilindros de mioglobina en los túbulos distales, sin embargo, la alcalinización urinaria puede ocasionar riesgo de depósito de los compuestos de fosfato y calcio. Aún se cuestiona la utilidad del manitol y el bicarbonato en el manejo de estos pacientes, muchos investigadores recomiendan sólo el uso de solución salina.^{10,26,39,50,52}

En cuanto al manejo del síndrome de aplastamiento, Mehmet y col.¹ sugieren el siguiente algoritmo, en el que el control enérgico de líquidos (sobre todo en las primeras seis horas de iniciado el problema) es esencial.

En el lugar del siniestro

1. Solución fisiológica (de elección) a razón de 1 L/h (10 a 15 mL/kg/h) mientras el paciente se encuentra en el lugar del siniestro (entre los escombros), seguido de solución fisiológica hipotónica tan pronto sea rescatado.

2. Agregar 50 mEq de bicarbonato por litro de solución administrada (un total de 200 a 300 mEq en el primer día), mantener el pH urinario arriba de 6.5 y prevenir el depósito de mioglobina y ácido úrico.

3. Manitol al 20%, agregar 50 mL a cada litro de solución administrada (1 a 2 g/kg/día a razón de 5 g/h).

Manejo intrahospitalario

Se debe mantener el flujo urinario en 300 mL/h, pueden ser necesarios hasta 12 L de solución al día (esto por el gran secuestro de líquido en las zonas musculares afectadas), debe continuarse este protocolo de manejo hasta que no haya signos de mioglobinuria (casi siempre al tercer día).

OTRAS COMPLICACIONES

Las complicaciones de la rhabdomiólisis se dividen en tempranas y tardías. La hipercaliemia grave puede deberse a la lesión masiva muscular y ocasionar arritmias graves o incluso paro cardiaco. La hipocalcemia es otra de las complicaciones tempranas y puede potenciarse por la liberación de grandes cantidades de fosfato desde las células musculares afectadas. En casi 25% de los pacientes²³ hay disfunción hepática debida a la inflamación del hígado por las proteasas liberadas desde el tejido muscular lesionado.

Cuadro 8. Complicaciones de la rhabdomiólisis

Tempranas

Hipercaliemia
Hipocalcemia
Inflamación hepática
Arritmias cardiacas
Paro cardiaco

Tardías

Insuficiencia renal aguda
Coagulación intravascular diseminada
Tempranas o tardías
Síndrome compartimental

La insuficiencia renal aguda y la coagulación intravascular diseminada son complicaciones tardías (luego de 12 a 24 h). La insuficiencia renal aguda, la complicación más grave por rhabdomiólisis, ocurre en casi 15% de los pacientes y se asocia con alta morbilidad y mortalidad. La liberación de cininas vasoactivas

interfiere con la hemodinámica renal. Las concentraciones de creatinina aumentan más rápido en pacientes con insuficiencia renal por mioglobinuria que en otro tipo de enfermos (más de 2.5 mg/dL/día).^{10,20}

El síndrome compartimental puede ser complicación temprana o tardía (cuadro 8).

REFERENCIAS

- Mehmet SS, Raymond V. Management of crush-related injuries after disasters. *N Engl J Med* 2006;354:1052-63.
- Fleisher R. Ueber eine form von haemoglobinuric beim menschen. *Berl Klin Wochenschr* 1881;18:691.
- Meyer-Betz F. Beobachtungen an einem eigentartigen mit muskellahmungen verbundenen fall von haemoglobinuric. *Dtsch Arch Klin Med* 1911;101:85.
- Bywaters E, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *BMJ* 1941;1:427-32.
- Beall D, Bywaters E, Belsey R, Miles J. A case of crush injury with renal failure. *BMJ* 1941;1:432-4.
- Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:725-31.
- Sauret JM. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65(5):907-12.
- Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104:343-8.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- Abernethy VE. Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002;18(2):203-22.
- Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:725-31.
- Kaneoka H. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency due to a novel gene variant in a patient with rhabdomyolysis and ARF. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):596-602.
- Yang KC. Treatment of fibrate-induced rhabdomyolysis with plasma exchange in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):E57-60.
- Ann S, Fournier B. Pharm statins: rhabdomyolysis and myopathy. *Can Med Assoc J* 2002;166(1):85-6,90-1.
- Shelina MJ. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J* 2004;147:956-65.
- Ali H, Nieto JG, Rhamy RK, Chandarlapaty SK, et al. Acute renal failure due to rhabdomyolysis associated with the extreme lithotomy position. *Am J Kidney Dis* 1993;22:865-9.
- Cone AM, Schneider M. Massive rhabdomyolysis following cardiopulmonary bypass. *Anaesth Intensive Care* 1995;23:721-4.
- Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review [comment]. *Clin Infect Dis* 1996;22(4):642-9.
- Darren JM. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 2004;20:171-92.
- William G. Fernandez MD. Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* 2005;23:1-7.
- Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis [comment]. *N Engl J Med* 1990;322(12):825-9.
- Derek MF. Risk factors for renal failure among 72 consecutive patients with rhabdomyolysis related to illicit drug use. *Am J Med* 2004;607-10.
- Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996;49:314-26.
- Adishesiah M, Round JM, Jones DA. Reperfusion injury in skeletal muscle: a prospective study in patients with acute limb ischaemia and claudicants treated by revascularization. *Br J Surg* 1992;79:1026-9.
- Laios ID, Caruk R, Wu AH. Myoglobin clearance as an early indicator for rhabdomyolysis-induced acute renal failure. *Ann Clin Lab Sci* 1995;25:179-84.
- Hendon D. Electrical injury: reconstructive problems. In: Hendon D, editor. *Total Burn Care*. 2nd ed. W.B. Saunders, 2001;pp:461-69.
- Lindsey SS. Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2004;188:801-6.
- Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Ariz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:637-41.
- Dishart MK. An evaluation of pharmacologic strategies for the prevention and treatment of acute renal failure. *Drugs* 2000;59:79-91.
- Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Bar-Joseph G, et al. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1984;144(2):277-80.
- Moore KP, Holt SG, Patel RP, Svistunenko DA, et al. A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalinization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem* 1998;273(48):31731-7.
- Heyman SN, Greenbaum R, Shina A, Rosen S, et al. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for acidosis? *Exp Nephrol* 1997;5(3):210-6.
- Knottenbelt JD. Traumatic rhabdomyolysis from severe beating—experience of volume diuresis in 200 patients. *J Trauma* 1994;37(2):214-9.
- Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Annu Rev Med* 1982;33:435-43.
- Abul-Ezz SR, Walker PD, Shah SV. Role of glutathione in an animal model of myoglobinuric acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(21):9833-7.
- Zager RA. Combined mannitol and deferoxamine therapy for myohemoglobinuric renal injury and oxidant tubular stress. Mechanistic and therapeutic implications. *J Clin Invest* 1992;90(3):711-9.
- Shah SV, Walker PD. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in glycerol-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 1988;255:F438-43.
- Paller MS. Hemoglobin- and myoglobin-induced acute renal failure in rats: role of iron in nephrotoxicity. *Am J Physiol* 1988;255:F539-44.
- Karam H, Bruneval P, Clozel JP, Loffler BM, et al. Role of endothelin in acute renal failure due to rhabdomyolysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274(1):481-6.
- Lopez JR, Rojas B, Gonzalez MA, Terzic A. Myoplasmic Ca²⁺ concentration during exertional rhabdomyolysis. *Lancet* 1995;345(8947):424-5.

41. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem* 2000;37:581-7.
42. Knochel JP. Serum calcium derangements in rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1981;305(3):161-3.
43. Sarju MS. Biphasic hypercalcemia in severe rhabdomyolysis: serial analysis of PTH and vitamin D metabolites. A case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):E15.
44. Meroney W, Arney G, Segar W, Balch H. The acute calcification of traumatized muscle, with particular reference to acute post-traumatic renal insufficiency. *J Clin Invest* 1957;36:825-32.
45. Sheridan GW, Matsen FA. Fasciotomy in the treatment of the acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg [Am]* 1976;58(1):112-5.
46. Matsuoka T, Yoshioka T, Tanaka H, Ninomiya N, et al. Long-term physical outcome of patients who suffered crush syndrome after the 1995 Hanshin-Awaji earthquake: prognostic indicators in retrospect. *J Trauma* 2002;52(1):33-9.
47. Lappalainen H. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. *Crit Care Med* 2002;30(10):2212-5.
48. Abassi ZA, Hoffman A, Better OS. Acute renal failure complicating muscle crush injury. *Semin Nephrol* 1998;18:558-65.
49. Dishart MK. An evaluation of pharmacologic strategies for the prevention and treatment of acute renal failure. *Drugs* 2000;59:79-91.
50. Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Annu Rev Med* 1982;33:435-43.
51. Zager RA. Pathogenetic mechanisms in nephrotoxic acute renal failure. *Semin Nephrol* 1997;17:3-14.
52. Abassi ZA, Hoffman A, Better OS. Acute renal failure complicating muscle crush injury. *Semin Nephrol* 1998;18:558-65.
53. Dishart MK. An evaluation of pharmacologic strategies for the prevention and treatment of acute renal failure. *Drugs* 2000;59:79-91.

AVISO IMPORTANTE

Compañeros miembros del Colegio de Medicina Interna de México, por medio de la presente hago de su conocimiento la nueva clasificación para agrupar a los miembros del Colegio, esta clasificación fue presentada a votación y aceptada en la última sesión extraordinaria que se llevó a cabo el día 23 de junio del 2006.

Nueva clasificación:

Colegiado	Internista afiliado	Médico asociado	Profesional no médico asociado	Socio honorario
-----------	---------------------	-----------------	--------------------------------	-----------------

Serán **Colegiados** quienes sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso acompañada de copia de la cédula profesional para ejercer la medicina interna y copia de la certificación del Consejo de Medicina Interna de México.

Serán **Internistas afiliados** quienes hubieran sido miembros de AMIM o sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y diploma de especialidad, título de especialidad o carta de terminación del curso emitida por una institución avalada.

Serán **Médicos asociados** quienes sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y cédula profesional de médico general o de otra especialidad.

Será **Asociado** cualquier ciudadano que sea aceptado por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y una carta de intención que justifique su incorporación.

Será **Socio honorario** cualquier ciudadano propuesto por el Consejo Directivo o cualquier colegiado, avalando la solicitud con una carta justificante y cuya designación sea resuelta por el Consejo Directivo en sesión ordinaria. Se limita esta distinción a los individuos de alta calidad moral cuyo desempeño genere conocimientos científicos, o prácticas humanísticas acordes con la misión del Colegio de Medicina Interna de México AC. Solo podrán otorgarse dos distinciones por año.

En los anteriores rubros se incluirán a todos los miembros del Colegio de la siguiente manera:

Los internistas que por sus credenciales puedan ser colegiados y que serán los únicos con derecho a voto dentro del colegio y que gozarán de todos los beneficios dentro de éste. (Colegiado)

Los médicos internistas que por falta de algún requisito o por decisión propia no quieran o puedan colegiarse. (Internista afiliado).

Médicos de otras especialidades, médicos generales o residentes de medicina interna, estos últimos en espera de ascender a alguna de las dos opciones anteriores. (Médicos asociados).

Enfermeras, paramédicos o cualquier miembro del equipo de salud etc. Que deseen pertenecer al colegio (Profesional no médico asociado)

Cualquier ciudadano ajeno a la medicina que por sus méritos científicos, morales o sociales el Colegio invite a pertenecer. (Socio honorario).

Por favor no duden en comunicarse con un servidor para cualquier aclaración o duda y con gusto los atenderemos.

Dr. Efrén R. Fong Mata
Secretario de Admisión y Filiales
Colegio de Medicina Interna de México

Aproximación práctica a la prescripción de los fármacos antiarrítmicos

Enrique Asensio L,* Jaime Galindo U,* Arturo Orea T,* René Narváez D,* Joel Dorantes G,* Lilia Castillo M,* Verónica Rebollar G,* Pablo Hernández R,* Jorge Oseguera M*

RESUMEN

Las opciones de medicamentos para el tratamiento de las arritmias son variadas, pero a menudo los resultados no son los esperados ni por el médico ni por el paciente. Esto se debe, en muchas ocasiones, a que la elección del fármaco antiarrítmico no necesariamente es la más apropiada. De aquí que en múltiples casos sea válida la pregunta sobre si realmente funcionan estos medicamentos. La finalidad del presente trabajo es proporcionar información útil para seleccionar el agente antiarrítmico más apropiado a una situación determinada.

Palabras clave: arritmia, fármacos antiarrítmicos.

ABSTRACT

There are several options of drugs to treat arrhythmias, but frequently results are not the expected by physicians nor by patients. This occurs because the choice of anti-arrhythmic drug is not the most adequate. Thus, in multiple cases it is valid to question: do these drugs really work? The aim of this paper is to give useful information to do the most proper choice of an anti-arrhythmic drug in a determined situation.

Key words: arrhythmia, anti-arrhythmic drugs.

Por lo regular el uso de fármacos antiarrítmicos se restringe a un número de especialistas que tienen contacto con enfermos que padecen determinados tipos de arritmias. Sin embargo, las características demográficas de las poblaciones han cambiado y ello lleva a que cada vez más personas se encuentren en riesgo de tener algún tipo de arritmia, que muchas veces debe tratar el internista, al menos de forma inicial, con medicamentos.

Las opciones de fármacos son variadas, pero muchas veces los resultados del tratamiento no son los esperados ni por el médico ni por el paciente. Esto se debe, en muchas ocasiones, a que la elección del fármaco antiarrítmico no necesariamente es la más apropiada.

De aquí que en múltiples casos sea válida la pregunta sobre si realmente funcionan estos medicamentos. La finalidad del presente trabajo es proporcionar información útil para seleccionar el agente antiarrítmico más apropiado a una situación determinada.

Antes de administrar un tratamiento se debe responder a varias preguntas, entre las que destacan si hay o no enfermedad cardiaca estructural, si la arritmia es atrial o ventricular y, no menos importante, ¿es necesario tratar la arritmia?

En el decenio de 1990 varios estudios multicéntricos (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*, CAST I y II)^{1,2} mostraron que los antiarrítmicos clase IC aumentan la mortalidad de los pacientes en el periodo postinfarto. Después los estudios EMIAT (*European Myocardial Infarct Amiodarone Trial*)³ y CAMIAT (*Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial*)⁴ encontraron que la amiodarona no aumenta la mortalidad. Por último, los estudios MADIT I y II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*)^{5,6} mostraron que cuando se prescriben desfibriladores y amiodarona en conjunto hay reducción franca de la mortalidad, pero ésta depende del desfibrilador automático implantado (DAI) y no del medicamento. Esto nos regresa a la pre-

* Clínica de arritmias, departamento de cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Enrique Asensio Lafuente. Clínica de arritmias y marcapasos, departamento de cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, México, DF, CP 14000, México. Tel./fax: (525) 5655-3306. E-mail: easensio@netvoice.com.mx
Recibido: julio, 2006. Aceptado: septiembre, 2006.

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

gunta sobre si realmente tiene utilidad administrar antiarrítmicos. La respuesta es que estos fármacos tienen utilidad clara en determinadas circunstancias, aunque como cualquier otro tratamiento tienen limitaciones que deben complementarse con otras herramientas.

También se requiere considerar que las guías de tratamiento, aunque están diseñadas para eso, muchas veces simplifican las decisiones a tal punto que no se consideran otras opciones que pueden proporcionar al médico y paciente mejores perfiles de tolerancia y control de los síntomas. Aunque en la última edición de las guías de reanimación cardiopulmonar se han retomado recomendaciones previas, hasta el 2006 prácticamente todo uso de fármacos se ceñía a la prescripción de amiodarona en las urgencias cardiovasculares.^{7,8} En efecto, es tal vez el mejor fármaco disponible en este momento, pero no es el único, y es conveniente tenerlo en mente cuando la respuesta al tratamiento no es la esperada o deseada.

SELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTIARRÍTMICO

Una forma sencilla de elegir la mejor opción es la que se basa en si el paciente tiene o no cardiopatía estructural. Cuando hay enfermedad estructural (cardiomiopatía, enfermedad valvular, enfermedades congénitas o cardiopatía isquémica) las opciones se reducen, porque en los estudios citados se ha comprobado que el único fármaco específicamente antiarrítmico que no aumenta la mortalidad es la amiodarona. Desde luego que estos pacientes pueden beneficiarse con el uso de digoxina,⁹⁻¹² por ejemplo para el control de la frecuencia en fibrilación auricular,¹³ o de bloqueadores beta, que pueden ayudar a controlar la frecuencia cardiaca, la presencia de extrasístoles o algunas formas de taquicardias dependientes de catecolaminas.¹⁴⁻¹⁷ Aunque la digital no mejora la supervivencia (en especial en los casos de insuficiencia cardiaca), mejora la calidad de vida.¹¹⁻¹³ Los bloqueadores beta han demostrado mejoría de la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca y tienen utilidad en muchas otras circunstancias.

Los pacientes sin enfermedad cardiaca estructural tienen muchas más opciones de tratamiento. Tradicionalmente los antiarrítmicos se han clasificado,

conforme la propuesta de Vaughan-Williams (VW), en cuatro grupos (cuadro 1).¹⁸ Esta clasificación depende del efecto del fármaco sobre determinada corriente iónica.

Cuadro 1. Grupos de antiarrítmicos de acuerdo con la clasificación de Vaughan-Williams

Clase	Efecto	Repolarización	Ejemplos
IA	Bloquea los canales de Na ++	Prolonga	Quinidina, procainamida, disopiramida
IB	Bloquea los canales de Na +	Acorta	Lidocaína, fenitoina, mexiletina, tocainida
IC	Bloquea los canales de Na +++	No cambia	Flecainida, propafenona, moricizina
II	Bloquea los receptores beta	No cambia	Bloqueadores beta
III	Bloquea los canales de K	Prolonga ++	Amiodarona, sotalol, bretilio (¿clase III puros?)
IVA	Bloqueadores de los canales de Ca	No cambia	Verapamil, diltiazem
IVB	Bloqueadores de los canales abridores de K	No cambia	Adenosina, ATP
V	Bloqueadores de la bomba de Na-K	Prolonga	Digoxina, lanatósido C

En el decenio de 1990, un grupo europeo de expertos se reunió para revisar estas clasificaciones de antiarrítmicos a la luz de nuevos conocimientos sobre la fisiología de los canales y, en especial, sobre la fisiología de las arritmias. De ahí surgió el intento de aproximación racional al uso de estos fármacos que se conoce como el Gambito Siciliano (GC), que ha sido revisado en los últimos años.^{19,20}

Hoy se sabe que existe estrecha relación entre la función de los canales iónicos y los diferentes mecanismos de generación de arritmias, que son esencialmente tres: la reentrada, el automatismo anormal y la actividad disparada.^{20,21} Cada uno de ellos puede vincularse con el canal o grupo de canales, con corrientes iónicas o con ambos, como se ilustra en la figura 1,²⁰ en la que se aprecian también las corrientes sobre las que tienen

Cuadro 2. Resumen del Gambito Siciliano

<i>Arritmia</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Parámetro vulnerable</i>	<i>Fármaco tipo</i>
Taquicardia sinusal inapropiada	Automatismo normal aumentado	Disminución de la fase 4	Bloqueadores Bloqueadores de los canales de Na
Taquicardia automática auricular	Automatismo anormal	Hiperpolarización o despolarización en la fase 4	Agonistas M2 Bloqueadores de Na o de Ca
Idioventriculares acelerados	Actividad disparada	Despolarización de fase 4	Bloqueadores de Ca o Na
Taquicardia helicoidal	Actividad disparada PP tempranos	PP tempranos	β -agonistas, vagolíticos, bloqueadores de Ca, Mg, bloqueadores β
Arritmias por digital	Pospotenciales tardíos	Sobrecarga de Ca o PP tardíos	Bloqueadores de Ca Bloqueadores de Na
TV automáticas	PP tardíos	Sobrecarga de Ca o PP tardíos	Bloqueadores β Bloqueadores Ca, adenosina
Flúter auricular tipo I	Reentrada con brecha larga	Conducción y excitabilidad	Bloqueadores de Na (excepto IB)
WPW	Brecha excitable larga	Conducción y excitabilidad	Bloqueadores de Na (excepto IB)
TV monomórfica sostenida	Reentrada con brecha excitable larga	Conducción y excitabilidad	Bloqueadores de Na
Flúter atrial tipo II	Brecha excitable corta	Periodo de resistencia	Bloqueadores de los canales de K
Fibrilación auricular	Brecha excitable corta	Periodo de resistencia	Bloqueadores de los canales de K
WPW	Brecha excitable corta	Periodo de resistencia	Amiodarona, sotalol
TVMS y TVPS	Brecha excitable corta	Periodo de resistencia	Quinidina, procainamida, disopiramide
FV	Brecha excitable corta	Periodo de resistencia	Bretilio
TRN	Reentrada dependiente de Ca	Conducción y excitabilidad	Bloqueadores de Ca
TV sensible a verapamil	Reentrada dependiente de Ca	Conducción y excitabilidad	Bloqueadores de Ca

Adaptado de Task force of the working group on arrhythmias, European Society of Cardiology. *Circulation* 1991;84(4):1831-51.

EJEMPLOS DE FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS COMÚNMENTE PRESCRITOS

La amiodarona es uno de los medicamentos más ampliamente prescritos en todos los contextos: consulta externa, urgencias prehospitalarias y hospitalarias, unidades de terapia intensiva y pisos de hospitalización. Este uso universal no es gratuito y en general se estima que es quizás el mejor antiarrítmico del que se dispone actualmente. Se trata de un medicamento cuyo efecto principal ocurre en los canales de potasio, y por ello se clasifica dentro del grupo III de VW, sin embargo también tiene efecto de clase I, bloqueo beta (clase II) y bloqueo de receptores de calcio (clase IV). Su efecto electrofisiológico consiste en prolongar los periodos de resistencia efectivos y la duración del potencial de acción, por lo que tiene múltiples

indicaciones en arritmias por reentrada (fibrilación y flúter auricular, Wolf-Parkinson-White [WPW], reentradas ventriculares en infarto agudo) y automatismo anormal (taquicardias automáticas auriculares y ventriculares por foco automático, aunque no es el fármaco de elección). Puede ser útil en algunas arritmias por actividad disparada, pero por ejemplo no lo ha sido en síndrome de Brugada.²⁷⁻³³

Quizás el mejor argumento en favor de la amiodarona es que es el único fármaco que ha demostrado no aumentar la mortalidad en presencia de cardiopatía estructural. Esto supone una ventaja evidente en contextos en los que no se puede hacer valoración cuidadosa de la función ventricular y se requiere tratar arritmias graves que pueden poner en riesgo la vida.

Sin embargo, también deben considerarse sus contraindicaciones y efectos colaterales si se pre-

tende administrar a largo plazo. Aunque la revisión profunda de la farmacología de estos agentes se sale de los objetivos de este trabajo, se mencionará rápidamente. Las principales contraindicaciones son disfunción de los nodos sinusal o auriculoventricular, e hipersensibilidad a la fórmula que contiene una molécula de yodo. Sus efectos colaterales más frecuentes incluyen elevación de las enzimas hepáticas, depósitos corneales, fotosensibilidad, neumonitis y fibrosis pulmonar, proarritmia o taquicardia helicoidal al momento de la impregnación y, aunque menos frecuente pero igualmente relevante, distiroidismo (hipo o hiper). Las interacciones medicamentosas también pueden aumentar sus efectos tóxicos.^{34,35}

Disminuciones en las dosis crónicas permiten reducir, aunque no significativamente, la tasa de efectos indeseables, pero a menudo deben volverse a aumentar debido a nuevos episodios arrítmicos.³⁴

La propafenona es un bloqueador de la corriente de entrada rápida de sodio y se encuentra entre los de clase IC porque no modifica la repolarización y sí prolonga la despolarización. Puede aumentar los intervalos PR y QRS en el electrocardiograma de superficie. Este tipo de medicamento se indica en algunas taquiarritmias ventriculares y en arritmias supraventriculares, como la fibrilación auricular o el flúter, y en algunas taquicardias automáticas y reentradas atrioventriculares (síndrome WPW).

Estos medicamentos no tienen utilidad *a priori* en enfermedades estructurales, pues como grupo, los de clase I aumentan la mortalidad de estos enfermos porque tienen franco efecto depresor miocárdico, a diferencia de la amiodarona que no lo tiene tan marcado. Hay estudios recientes que incluyen propafenona en casos selectos con enfermedad cardiaca estructural, con o sin dispositivos de resincronización ventricular/desfibrilación, y en ellos no hay diferencia significativa en la mortalidad; sin embargo, se requiere más información al respecto.

De nuevo, las contraindicaciones son disfunción del nodo sinusal, bloqueos de conducción atrioventriculares e intraventriculares, y asma. Como ya se mencionó, uno de sus efectos colaterales es la disminución del inotropismo y con ello de la función sistólica, además de efectos proarrítmicos (como todos los antiarrítmicos).

Los efectos colaterales más frecuentes son de índole digestiva y cefaleas.^{27,36-40}

Otro fármaco de clase IC que se prescribe, aunque menos a menudo, es la flecainida. También tiene efecto de bloqueo sobre los canales de sodio y se indica en fibrilación auricular, WPW y algunas taquicardias ventriculares que pueden ser mortales. Si hay bloqueos de conducción, disfunción sinusal y fracciones de expulsión bajas está contraindicado. En este último caso además tiene efecto proarrítmico muy evidente, de hecho, el CAST II, estudio multicéntrico en el que se determinó la peligrosidad de los fármacos antiarrítmicos para pacientes dentro del periodo postinfarto de miocardio, se llevó a cabo con flecainida y moricizina.

Otra posible complicación de su empleo es la conversión de la fibrilación auricular en flúter auricular, con conducción 1:1, situación que puede inestabilizar a los pacientes. Otros efectos colaterales incluyen alteraciones gastrointestinales, visión borrosa, mareos, parestesias y temblores.^{27,41-43}

Los bloqueadores beta son fármacos con efecto sobre los receptores adrenérgicos de la membrana, por lo que afectan a las proteínas Gs y sus efectos son más generalizados: prolongan y homogenizan los periodos de resistencia, prolongan la despolarización y tienen efecto sobre el automatismo. Por esto son útiles en arritmias por reentrada, en algunas por focos automáticos y, como modifican los periodos de resistencia, pueden prevenir ciertas taquicardias ventriculares relacionadas con el síndrome de QT largo, por ejemplo.

También se contraindican cuando hay bloqueos de conducción o disfunción del nodo sinusal. Tienen efectos colaterales que pueden ir desde trastornos gastrointestinales hasta hipertrigliceridemia o disfunción eréctil. Su efecto proarrítmico favorece las arritmias lentas. Su perfil es más inocuo que el de otros antiarrítmicos y además tiene otros efectos benéficos como el control de la tensión arterial, disminución de la hipertrofia ventricular y otros bien conocidos.^{27,44}

CONCLUSIONES

Las arritmias no son todas iguales; sin embargo, algunas de ellas comparten los mecanismos fisiopa-

tológicos de su aparición. Es importante distinguir entre arritmias supraventriculares y ventriculares, por las implicaciones que esto tiene desde el punto de vista de la enfermedad subyacente y las opciones de tratamiento que hay.

Todas las arritmias deben evaluarse con cuidado y tener seguimiento, ya que la mayor parte debe recibir alguna forma de tratamiento, y no siempre la amiodarona es el medicamento idóneo. Como se menciona a lo largo del trabajo, es necesario evaluar el tipo de arritmia a tratar desde el punto de vista de su mecanismo, para definir el tipo de medicamento que debe prescribirse. Esto supone también la discusión con el enfermo sobre lo que puede esperar del tratamiento desde el punto de vista de resultados y de efectos colaterales, porque hay pacientes en los que el medicamento no será suficiente para controlar su problema. En muchos enfermos el fármaco puede utilizarse como puente para llegar a procedimientos que eliminarán de manera definitiva la arritmia, como los procedimientos de ablación con diferentes fuentes de energía (radiofrecuencia, crioablación, microondas). Aunque éstos también tienen sus limitaciones, riesgos y complicaciones, hoy en día son una forma bastante segura de eliminar las taquicardias, con tasas de éxito elevadas y recidivas bajas, aunque variables según el tipo de arritmia.

Otra opción es la combinación de dispositivos de estimulación o desfibrilación (marcapasos o DAI) con medicamentos, lo que ha demostrado mejor control de las arritmias en condiciones específicas como la insuficiencia cardiaca con taquiarritmias ventriculares o la propia enfermedad del nodo sinusal, que en ocasiones se manifestará con ritmos lentos que requieren estimulación eléctrica cardiaca, y otras con arritmias rápidas como la fibrilación o las taquicardias auriculares.

La selección del fármaco idóneo puede ser muy complicada o muy sencilla, y es importante que el internista conozca las posibilidades de interacciones y los efectos secundarios de los medicamentos que a menudo se administran para poder hacer una aproximación racional a la prescripción de los fármacos antiarrítmicos, tanto desde el punto de vista del objetivo terapéutico, como del de la prevención de otras complicaciones.

REFERENCIAS

1. The CAST investigators. Preliminary report. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
2. Epstein A, Bigger T, Wyse G, Romhilt W, et al. Events in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST): mortality in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:14-9.
3. Camm J, Julian D, Janse G. The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). *Am J Cardiol* 1993;72:95F-98F.
4. Cairns J, Connolly S, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675-82.
5. Moss A. Background, outcome and clinical implications of the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT). *Am J Cardiol* 1997;80(5B):28F-32F.
6. Gold R. Primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter defibrillators: lessons learned from MADIT and MUSTT. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(11):1981-5.
7. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. An international consensus on science. The American Heart Association in collaboration with the International Committee on Resuscitation (ILCOR). *Circulation* 2000;102(suppl):I1-384.
8. Guidelines 2005 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. An international consensus on science. The American Heart Association in collaboration with the International Committee on Resuscitation (ILCOR). *Circulation* 2005;112:IV1-211.
9. Dec G. Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. *Med Clin North Am* 2003;87(2):317-37.
10. Lader E, Egan D, Hunsberger S, Grag R, et al. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail* 2003;9(1):4-12.
11. Rich M, McSherry F, Williford W, Yusuf S. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol*, 2001;38(3):806-13.
12. See S, Bruno P. Digoxin increases mortality among women with congestive heart failure. *J Fam Pract* 2003;52(2):106-11.
13. Boriani G, Biffi M, Diemberger I, Martignani C, et al. Rate control in atrial fibrillation: choice of treatment and assessment of efficacy. *Drugs* 2003;63(14):1489-509.
14. Shibata M, Flather M, Wang D. Systematic review of the impact of beta-blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):351-7.
15. Packer M. Current role of beta-adrenergic blockers in the management of chronic heart failure. *Am J Med* 2001;110(suppl7A):81S-94S.
16. Crespo M, Paniagua M. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca severa o refractaria. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(9):869-83.
17. Jafri S. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in heart failure. *Heart Fail Rev* 2004;9(2):115-21.
18. Vaughan-Williams E. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129-47.
19. Task force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: the Sicilian Gambit: a new

- approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991;84:1831-51.
20. Members of the Sicilian Gambit new approaches to antiarrhythmic therapy. Emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 2001;(22):2148-63.
 21. Fogoros R. *Electrophysiologic testing*. 2nd ed. Toronto: Blackwell Science, 1995.
 22. Langan M. The impact of recent ion channel science on the development and use of antiarrhythmic drugs. *Curr Cardiol Rep* 1999;1(4):302-7.
 23. Katz A. The cardiac action potential. In: Katz A. editor. *Physiology of the heart*, 3rd ed. Chicago: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;pp:478-516.
 24. Ogawa S. Differences in selection criteria for antiarrhythmic drugs in Japan and the US. *Intern Med* 2004;43(2):161-2.
 25. Sanguinetti M, Bennett P. Antiarrhythmic drug target choices and screening. *Circ Res* 2003;93(6):491-9.
 26. Peters N, Cabo C, Wit A. Arrhythmogenic mechanisms: automaticity, triggered activity and reentry. In: Zipes D, Jalife J. editors. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000;pp:345-55.
 27. Marcus F, Opie L. Agentes antiarrítmicos. En: Opie L. editor. *Fármacos en cardiología*. 4^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1995;pp:223-66.
 28. Podrid P. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995;122(9):689-700.
 29. Freedman M, Somberg J. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991;31(11):1061-9.
 30. Yin Y, Perret G, Nicolas P, Vassy R, et al. *In vivo* effects of amiodarone on beta-adrenoceptor density and heart rate require thyroid hormones. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(4):541-5.
 31. Lubic S, Nguyen K, Dave B, Giacomini J. Antiarrhythmic agent amiodarone possesses calcium channel blocker properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(5):707-14.
 32. Burckhardt D. Clinical efficacy of long term treatment with amiodarone for life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(suppl2):S59-62.
 33. Asensio E, Álvarez B, Lozano E, Farías A, et al. Bloqueo de rama derecha, elevación del ST y muerte súbita: síndrome de Brugada. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70(3):301-11.
 34. Stelfox H, Ahmed S, Fiskio J, Bates D. Monitoring amiodarone's toxicities: recommendations, evidence and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(1):110-22.
 35. Ott M, Khor A, Leventhal J, Paterick T, et al. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest* 2003;123(2):646-51.
 36. Barbey J. Clinical pharmacology and beta-blocking efficacy of propafenone. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(suppl6):S41-3.
 37. Koller B, Franz M. New classification of moricizine and propafenone based on electrophysiologic and electrocardiographic data from isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(5):753-60.
 38. Zaza A, Malfatto G, Schwartz P. Diverse electrophysiologic effects of propafenone and flecainide in canine purkinje fibres: implications for antiarrhythmic drug classification. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269(1):336-43.
 39. Tamargo J. Propafenone slows conduction and produces non-uniform recovery of excitability between purkinje and ventricular muscle fibers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(2):203-7.
 40. Naccarelli G, Wolbrette D, Khan M, Bhatta L, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003;91(6A):15D-26D.
 41. Kidwell G, González M. Effects of flecainide and D-sotalol on myocardial conduction and refractoriness: relation to antiarrhythmic and proarrhythmic drug effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21(4):621-32.
 42. Nitta J, Sunami A, Maruno F, Hiraoka M. States and sites of action of flecainide on guinea-pig cardiac sodium channels. *Eur J Pharmacol* 1992;214(2-3):191-7.
 43. Boriani G, Capucci A, Strocchi E, Calliva R, et al. Flecainide acetate: concentration response relationships for antiarrhythmic and electrocardiographic effects. *Int J Clin Pharmacol Res* 1993;13(4):211-9.
 44. Opie L, Sonnenblick-Frishman W, Thadani U. Agentes de bloqueo beta. En: Opie L, editor. *Fármacos en cardiología*. 4^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1995;pp:1-32.

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 a nuestra dirección

www.cmim.org

Linfoma primario del sistema nervioso central: epidemiología, biología, diagnóstico y tratamiento

Víctor Hugo Jiménez,* Virginia Domínguez,* Xavier López Karpovitch*

RESUMEN

En un principio, el linfoma primario del sistema nervioso central se describió como un sarcoma perivascular. Los linfomas primarios del sistema nervioso central son tumores no Hodgkin agresivos que provienen del cerebro, los ojos, la leptomeninge y la médula espinal; la mayor parte son de la estirpe B. La incidencia anual es de 0.43 casos por cada 100,000 personas. Constituyen del 1 al 6% de los tumores malignos del sistema nervioso central y dicha cifra parece incrementarse. En años recientes, la quimioterapia, en comparación con la radioterapia, ha incrementado la supervivencia en la mayoría de los pacientes. Los esquemas de quimioterapia, con base en el tratamiento de metotrexato, se han relacionado con menos efectos tóxicos y mejores resultados. El linfoma leptomeníngeo y el linfoma intraocular son tópicos de relevancia particular en el linfoma primario del sistema nervioso central. El pronóstico de dicho linfoma concomitante con el VIH ha mejorado con la terapia antirretroviral altamente efectiva y con la quimioterapia a base de metotrexato.

Palabras clave: linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma intraocular, linfoma no hodgkiniano, metotrexato, terapia antirretroviral altamente efectiva.

ABSTRACT

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) was initially described as perivascular sarcoma. PCNSL is an aggressive non-Hodgkin's lymphoma that arise in brain, leptomeninges, eyes, or spinal cord. The large majority are B cells lymphomas. The incidence is 0.43:100,000 per year but seems to be increasing. PCNSL constitutes between 1% and 6% of malignant tumors of the central nervous system. The use of chemotherapy has significantly increased survival of patients as compared with radiotherapy alone. Methotrexate (MTX)-based chemotherapy yields favorable results and is associated with significantly lower therapy-related toxic effects. Leptomeningeal lymphoma and intraocular lymphoma are topics of particular relevance in PCNSL. HIV-related PCNSL prognosis has improved as result of the use of high active antiretroviral therapy and MTX-based chemotherapy.

Key words: primary central nervous system lymphoma, intraocular lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, methotrexate, high active antiretroviral therapy.

El linfoma primario del sistema nervioso central es una forma rara de linfoma no hodgkiniano extranodal y representa del 1 al 6% de todos los tumores cerebrales primarios.¹ En algunos casos pueden afectarse los nervios craneales, las raíces nerviosas y la cauda equina.²

HISTORIA

El linfoma primario del sistema nervioso central se agrupa dentro de los tumores cerebrales. Al principio se describió como un tumor sarcomatoso de origen leptomeníngeo.³ En 1943, Kinney y Adams publicaron el análisis patológico de dos tumores cerebrales que Bailey había descrito previamente como sarcoma epitelial. Tales autores consideraron la posibilidad que estos tumores tuvieran origen mesenquimatoso.⁴ En la actualidad, estos tumores se clasifican como linfomas no hodgkinianos. De acuerdo con la clasificación de la *Revised European and American Lymphoma*, alrededor del 75% de los tumores provienen de células grandes de la estirpe B; con base en la clasificación de Kiel, el subgrupo más grande es el difuso y el centrolblástico.⁵ Sin embargo, los sistemas de clasificación del padecimiento no

* Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Jiménez. Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Tlalpan, CP 14000, México, DF. Tel.: 5487-0900 ext. 2700. Fax: 5655-6062. E-mail: vhugo8762@hotmail.com

Recibido: mayo, 2006. Aceptado: agosto, 2006.

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

tienen relación con el pronóstico de la enfermedad y poseen poco valor clínico.

EPIDEMIOLOGÍA

El linfoma primario del sistema nervioso central es raro, pues tiene incidencia anual de 0.43 casos por cada 100,000 personas.⁶ Cada año se reportan en Estados Unidos alrededor de 1,000 casos; representan 4% de los tumores cerebrales primarios y 1% de los linfomas no hodgkinianos sistémicos.⁷ El incremento en la incidencia de esta enfermedad es de 300% y son más susceptibles los pacientes ancianos, los infectados por VIH y los pacientes postrasplantados que reciben terapia inmunosupresora. Se ha descrito mayor incidencia del linfoma primario del sistema nervioso central en enfermos con otros tipos de cáncer o con padecimientos autoinmunitarios, como artritis reumatoide y púrpura trombocitopénica.⁸ Hasta ahora no se han identificado factores ambientales de riesgo para esta enfermedad.

ENFERMEDAD Y BIOLOGÍA MOLECULAR

La mayoría de los pacientes inmunocompetentes, con linfoma primario del sistema nervioso central, son negativos a la infección por el virus de Epstein Barr y tienen linfomas difusos de células grandes.⁹ Se han identificado tres subgrupos de linfomas primarios del sistema nervioso central: 1) centro germinal, 2) células B activadas y 3) definitivos de enfermedad. La mayor parte de los experimentos han demostrado que el linfoma primario del sistema nervioso central se deriva del subgrupo del centro germinal. Esto se ha comprobado a través del análisis secuencial de genes de inmunoglobulinas y de otros genes que expresan hipermutación somática. El gen *bcl-6* se expresa fuertemente en las células B tumorales;¹⁰ las mutaciones en su región 5' se adquieren durante la transición hacia el centro germinal (ocurren en el centro germinal y en el post-germinal, pero no en las células B pre-germinales). Se ha confirmado la mutación y la expresión de la proteína del gen *bcl-6* en 50 al 100% de los enfermos con dicho linfoma.¹¹ Otros estudios sugieren que el posible origen, en el centro germinal, implica alteraciones en los genes que codifican las cadenas ligeras

y pesadas de las inmunoglobulinas.^{12,13} Este tipo de alteraciones se han identificado hasta en 13% de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, las cuales se expresan con mayor frecuencia que otros tipos de linfomas (5 a 6%). El análisis genético de la región variable de las inmunoglobulinas ha demostrado heterogeneidad intraclonal de los nucleótidos y sugiere que los genes Vh4-34 (región variable, cadena pesada) se encuentran influenciados por el mecanismo de hipermutación somática. También, se tienen identificadas mutaciones silentes para preservar la estructura de las inmunoglobulinas. A pesar de la relevancia biológica de estos datos, todavía no se comprenden del todo y sólo indican el origen centrogerminal del linfoma primario del sistema nervioso central.¹⁴⁻¹⁶

Siguen sin conocerse los mecanismos de diseminación del linfoma primario del sistema nervioso central. Hace poco, en un modelo murino, se inocularon células S49 (variante del linfoma de células T de murino) en el retroperitoneo y se observó migración de dichas células hacia el sistema nervioso central, principalmente al plexo coroides, los nervios craneales y los ganglios basales con patrón de infiltración rostro caudal; después migraron a través de los conductos mielinizados, se extendieron hacia el nervio óptico y llegaron hasta el ojo, donde se diseminaron hacia la cámara vítrea y anterior. Estas células, en la cámara anterior del ojo, son clara indicación de infiltración previa en el cerebro.^{17,18} Con base en esto, se cuenta con un modelo animal del que podrá obtenerse información valiosa, apoyada en técnicas como: inmunohistoquímica *in situ*, microdissección con captura de láser de las células linfomatosas, análisis de PCR y microarreglos para mejor comprensión de los mecanismos de diseminación linfomatosa en el sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO

Uno de los síntomas de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central es el daño de la función cognitiva en forma aguda o subaguda. Las convulsiones son raras (10%), en comparación con otros tumores cerebrales; por lo tanto, se sugiere que el linfoma primario del sistema nervioso central, afecta en particular las estructuras subcorticales. Para el

diagnóstico de esta enfermedad, la técnica de imagen de elección es la resonancia magnética nuclear con gadolinio, ya que puede revelar lesiones únicas o múltiples. Las lesiones parenquimatosas multifocales ocurren en 25% de los pacientes inmunocompetentes y en 50% de los inmunocomprometidos. El mejor método diagnóstico es la biopsia por estereotaxia. Son raros los casos en los que el diagnóstico se establece por aspiración vítrea, análisis citológico o por citofluorometría del líquido cefalorraquídeo.¹⁹ Se localiza con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales (31.4%), el cuerpo caloso (15.7%), los ganglios basales y el tálamo (15.7%) y el cerebelo (14.3%).²⁰ En la enfermedad leptomeníngea, la sensibilidad de la resonancia magnética nuclear es baja y se recomienda realizar estudios del líquido cefalorraquídeo, incluida la determinación de la región variable complementaria tipo III.^{20,21}

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Al momento del diagnóstico, 75% de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central manifiestan lesiones solitarias; sin embargo, la afección leptomeníngea puede ocurrir en 25 al 41% de los casos y la afectación ocular hasta en 20% de los enfermos.^{22,23} El daño ocular se distingue por infiltración de la coroides, la retina o del líquido vítreo. La evaluación del paciente con linfoma primario del sistema nervioso central consiste en: resonancia magnética nuclear, examen oftalmológico y análisis citopatológico del líquido cefalorraquídeo. La mayoría de los pacientes con dicho linfoma no revelan enfermedad fuera del sistema nervioso central en los estudios tomográficos, gammagráficos con galio y biopsias de hueso bilateral. Estos estudios y los procedimientos diagnósticos de extensión sólo deben realizarse si se tienen signos que sugieran enfermedad extraneural. Los estudios prospectivos que analizan los marcadores pronósticos en el linfoma primario del sistema nervioso central han demostrado que los jóvenes con mejor desempeño físico tienen mayor supervivencia.²³⁻²⁵ En un estudio retrospectivo de 226 pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central se identificaron proteínas como marcadores pronósticos independientes.²⁶

Es importante la identificación de factores pronósticos en el linfoma primario del sistema nervioso

central para la estratificación de los pacientes con alto riesgo, pues contribuye a la elección de la estrategia terapéutica. En varias investigaciones retrospectivas se ha validado el "índice pronóstico internacional" como determinante pronóstico para esta enfermedad.²⁷ Sin embargo, su utilización no distingue los grupos de riesgo bajo e intermedio.²⁸ Existe relación importante entre la supervivencia, profundidad de las estructuras cerebrales afectadas y concentraciones elevadas de proteínas en el líquido cefalorraquídeo.²⁹ En un estudio de 378 pacientes, el índice pronóstico predijo, de manera independiente, la respuesta y supervivencia con base en la edad (≤ 60 vs > 60 años), desempeño físico (ECOG 0 a 1 vs 2 a 4), proteínas en el líquido cefalorraquídeo (normal vs elevada), lipoproteínas de alta densidad (normal vs elevada) y localización tumoral en las regiones profundas (periventricular, ganglios basales, cuerpo caloso, tallo, o cerebelo; positivo vs negativo). Esta escala pronóstica permitió identificar tres diferentes grupos de riesgo: 1 (0 a 1 factores), 2 (2 a 3 factores) y 3 (4 a 5 factores); el número de factores adversos se correlacionó significativamente con la supervivencia global a dos años con $80 \pm 8\%$, $48 \pm 7\%$ y $15 \pm 7\%$ ($p=0.00001$), respectivamente.²⁹ La relevancia clínica de estos factores pronósticos requiere validarse en otros estudios. Hasta hoy, permanecen en investigación las pruebas histopatológicas, biológicas y marcadores moleculares con valor pronóstico.^{30,31}

TRATAMIENTO

El tratamiento del linfoma primario del sistema nervioso central implica métodos similares a los que se realizan para otros tumores cerebrales, como: intervención quirúrgica, radioterapia, tratamiento sistémico (con los linfomas no Hodgkin) y quimioterapia.

Glucocorticoides

Después de la administración de glucocorticoides, el linfoma primario del sistema nervioso central puede tener regresión, como sucede con los linfomas no Hodgkin sistémicos. Los glucocorticoides reducen el tamaño tumoral relacionado con edemas y causan lisis de los linfocitos malignos; este último efecto, al parecer mediado por los receptores de glucocorticoides, induce la apoptosis de dichos linfocitos.³²⁻³³ La reacción

inicial a los glucocorticoides puede ser de hasta 40%, la reacción completa es rara,^{34,35} la duración de la misma varía de 6 a 60 meses y la mayoría de los pacientes tienen recaídas tempranas.³⁶ No se ha demostrado la eficacia específica del tipo y dosis de glucocorticoides administrada. La prescripción de glucocorticoides dificulta la obtención adecuada de muestras durante la biopsia estereotáxica,³⁷⁻³⁹ por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento una vez obtenido el material para estudio histopatológico.

Intervención quirúrgica

La intervención quirúrgica es un método importante en los tumores cerebrales primarios; sin embargo, la hace poco útil en el caso del linfoma primario del sistema nervioso central debido a las lesiones multifocales producidas, poca accesibilidad y biología del tumor.⁴⁰ En una investigación de 83 casos, la supervivencia media de los pacientes tratados con medidas de apoyo fue de 3.3 meses, en comparación con 4.6 meses en los pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico.⁴¹ Una revisión de 693 casos, provenientes de 86 reportes, demostró que la supervivencia media después de la cirugía fue de un mes.⁴² Por lo anterior, la resección quirúrgica no es efectiva en el tratamiento de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central y su utilidad es únicamente para establecer el diagnóstico a través de biopsia. La resección se reserva en los casos de daño neurológico hiperagudo, ocasionado por el incremento de la presión intracraneal y herniación cerebral.

Radioterapia

La radioterapia es útil en el tratamiento de gliomas y linfomas no hodgkinianos.⁴³ Desde el punto de vista histórico, se ha utilizado para tratar el linfoma primario del sistema nervioso central. Debido a la naturaleza difusa de esta enfermedad, la radioterapia puede efectuarse en la modalidad cerebral total o solamente dirigida al tumor. Al principio se demostró supervivencia mayor en pacientes sometidos a radioterapia e intervención quirúrgica, en comparación con los que sólo se sometían a la operación.⁴¹ La radioterapia es efectiva en más del 90% de los casos,⁴⁴⁻⁴⁵ pero la respuesta no es prolongada y la mayoría de los pacientes tiene recaídas en la zona radiada. Una serie de 92 pacientes que recibieron radioterapia cerebral

total reveló recurrencia en 68% y falla local en 93% de los casos.⁴⁴ En un estudio multicéntrico fase II, 41 enfermos recibieron radioterapia cerebral total con dosis de 40 Gy y refuerzo de 20 Gy a 2 cm de campo extendido del tumor. Las respuestas completas y parciales fueron de 55 y 35%, respectivamente; 68% de los pacientes recayeron y la media de supervivencia fue de 11.6 meses. El sitio más común de recaída fue el cerebro (89%) y sólo se observó recurrencia en 14% de los enfermos. Tres pacientes tuvieron toxicidad grave ocasionada por la radioterapia.⁴⁶

Barrera hematoencefálica

Además de los mecanismos de resistencia a los fármacos (común en todos los tipos de cáncer), existe un obstáculo adicional en el tratamiento de los tumores cerebrales: la barrera hematoencefálica. Esta estructura anatómica, ubicada en los capilares cerebrales, separa la circulación cerebral de la circulación sistémica y previene que las moléculas exógenas alcancen el sistema nervioso central. Por lo tanto, los fármacos requieren alta liposolubilidad, neutralidad química y bajo peso molecular para cruzar la barrera hematoencefálica. Esto limita el paso de muchos medicamentos administrados para el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos sistémicos.⁴⁰ Algunos estudios han comprobado el efecto de los glucocorticoides en la reconstitución de la barrera hematoencefálica, efecto mostrado después de varios ciclos de quimioterapia concomitante con dicho medicamento.⁴⁷

Radioterapia y quimioterapia combinadas

Un estudio que utilizó quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona más radioterapia cerebral total, demostró eficacia del 67%, recurrencia local en la mayoría de los pacientes y muerte provocada por la evolución de la enfermedad. La supervivencia media no fue mayor a la comprobada en los pacientes que recibieron solamente radioterapia cerebral total⁴⁸ (cuadro 1).

Quimioterapia convencional

La quimioterapia de primera línea, en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, debe consistir en altas dosis de metotrexato ($\geq 1 \text{ g/m}^2$).⁴⁹⁻⁵⁰ Estas dosis producen rangos de eficacia del 52 al

Cuadro 1. Esquemas quimioterapéuticos no basados en metotrexato

Esquema de quimioterapia	Núm. de pacientes y radioterapia	Quimioterapia intratecal	Respuesta	Supervivencia libre de progresión (meses)
CHOP 3 ciclos y radioterapia cerebral total Fisher, 1993	10 ptes. radioterapia 45 Gy	No	-	No determinada
Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. 4 ciclos prerradioterapia DeAngelis, 1992	6 ptes. radioterapia 45 Gy	No	Remisión completa 16% Remisión parcial 16% Progresión de la enfermedad 67%	No determinada
Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. 2 ciclos prerradioterapia Abrey, 1998	15 ptes. radioterapia 30 Gy	No	Remisión completa 15% Remisión parcial 43% Sin respuesta 41%	7.2
Citarabina 3 g/m ² 2 ciclos post-radioterapia McAllister, 2000	23 ptes. radioterapia 41.4 Gy más 18 Gy	Metotrexato 12 mg/h 39 dosis	Remisión completa 19% Remisión parcial 48%	9.2
Hidroxiurea 300 mg/m ² durante la radioterapia. Blay, 1995	18 ptes. radioterapia 55 a 62 Gy	No	Remisión completa 75% Remisión parcial 25%	No determinada
Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. 2 ciclos post-radioterapia. Schultz, 1996	20 ptes. Boost 14 Gy al tumor	Metotrexato 12 mg	-	10

Adaptado por Jiménez ZVH, López KX y Domínguez VJ.

88% como agente único y del 70 al 94% cuando se combina con otros agentes quimioterapéuticos. Con estos regímenes de quimioterapia, la supervivencia global a dos años varía entre 43 y 73% de los pacientes.⁵¹⁻⁶⁰ La eficacia de metotrexato depende del tiempo de exposición y su concentración.⁶¹ Debido a que la depuración de metotrexato es trifásica, se recomienda la administración inicial rápida, seguida de una infusión más prolongada; sin embargo, esta estrategia no se ha utilizado en la mayor parte de los estudios publicados.^{57,62} Aún no se conoce la duración óptima en infusión del metotrexato. En la mayor parte de los estudios con metotrexato a dosis de 1 a 5 g/m², lo administran en infusión de 4 horas,⁶³⁻⁶⁵ mientras que la infusión de 24 horas se prescribe para dosis más altas.^{60,66} Un estudio que administró 100 mg/kg de metotrexato en infusión de 3 horas demostró mayor eficacia y concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo, en comparación con los pacientes que tuvieron infusión de 6 horas.⁶⁷ Hasta el momento no se ha definido la dosis óptima de dicho fármaco. La concentración de metotrexato en el líquido cefalorraquídeo está en relación directa con la dosis

administrada. Se ha demostrado menor toxicidad con dosis de 3.5 g/m² cada tres semanas, en comparación con dosis mayores o similares pero a intervalos menores.⁶⁸ Cualquier régimen de quimioterapia que no administre dosis altas de metotrexato tendrá reacción semejante a la radioterapia sola^{69,70} (cuadro 2).

Modificadores de la barrera hematoencefálica

Los agentes que modifican la barrera hematoencefálica permiten el paso de agentes quimioterapéuticos al sistema nervioso central. Esta opción terapéutica se ha explorado por investigadores de la Universidad de Portland, en Oregon. La administración de agentes osmóticos (infusión intra-arterial de manitol hipertónico) ha demostrado pocas complicaciones y buen efecto modificador de la barrera hematoencefálica. La supervivencia estimada a cinco años, con dosis altas de metotrexato, es de 42% con remisión completa durante más de un año en 86% de los pacientes sin provocar alteraciones cognitivas importantes. Esta estrategia de tratamiento es útil en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central que tienen recaída después del tratamiento con dosis altas de metotrexato.

Cuadro 2. Esquemas quimioterapéuticos basados en metotrexato

Esquema de quimioterapia	Número de pacientes y radioterapia	Quimioterapia intratecal	Respuesta	Supervivencia libre de progresión (meses)
Metotrexato 3.5 g/m ²	13 ptes. Radioterapia 30-44 Gy	No	Remisión completa 61% Remisión parcial 31% Sin respuesta 8%	No determinada
Metotrexato 3.5 g/m ²	25 ptes. Radioterapia 30 Gy más Boost	No	Remisión completa 56% Remisión parcial 32% Sin respuesta 12%	32
Metotrexato 1 g/m ²	18 ptes. Radioterapia 45-54 Gy	Citarabina 60 mg	Remisión completa 82% Remisión parcial 12% Sin respuesta 6%	No determinada
Metotrexato pre-radioterapia 3.5 g/m ² más ciclofosfamida doxorubicina, vincristina y prednisona	18 ptes. Radioterapia 30 Gy	No	Remisión completa 61% Remisión parcial 22%	No determinada
MACOPB pre-radioterapia metotrexato 3.5 g/m ² más CHOD	18 ptes. Radioterapia cerebral total 30 Gy	No	Remisión completa 61% Remisión parcial 17%	19.5
MACOPB pre RT MTX 400 g/m ²	10 ptes. RTCT 30 Gy Boost 55 Gy	Metotrexato 12 mg ARAC 60 mg	RC 90% RP 10%	ND
M BACOD Metotrexato 3 g/m ²	10 ptes. Radioterapia cerebral total 42 Gy	No	Remisión completa 10/14 Remisión parcial 3/14 Sin respuesta 1/14	No determinada
MACOPB pre-radioterapia	13 ptes. Radioterapia cerebral total 40 Gy Boost 15 Gy	Metotrexato 12.5 mg citarabina 50 mg	Remisión completa 33% Remisión parcial 56% Sin respuesta 11%	No determinada
Metotrexato 1 g/m ² pre-radioterapia x 2 dosis y dexametasona 16 mg qd	14 ptes. Radioterapia cerebral total 40 Gy	No	Remisión completa 41% Remisión parcial 32% Sin respuesta 27%	No determinada
Metotrexato 2.5 g/m ² x 5 con vincristina y procarbazina pre-radioterapia	51 ptes.	No	Remisión completa 57% Remisión parcial 37%	10
Citarabina 3 g/m ² postradioterapia	23 ptes.	No	Remisión completa 25% Remisión parcial 75%	No determinada

Adaptado por Jiménez ZVH, López KX y Domínguez VJ.

La prescripción de esta estrategia, concomitante con carboplatino, tiene eficacia del 36% y supervivencia media, después de la recaída, de 6.8 meses (rango de 1 a 91 meses). La remisión completa se observa en 16% de los pacientes a más de tres años después de la terapia de salvamento; los enfermos que no recibieron con anterioridad la radioterapia cerebral total no manifiestan secuelas cognitivas importantes.^{2,21,71}

Dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de células progenitoras

Este tratamiento se utiliza en pacientes con nuevo diagnóstico y con recaída. Desde el punto de vista

teórico, esta estrategia se efectúa para evitar la radioterapia cerebral total, en un esfuerzo por disminuir las complicaciones de neurotoxicidad. Sólo se han realizado dos estudios de fase II en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central. El primero incluyó 28 casos que se trataron con cinco ciclos de metotrexato a dosis de 3.5 g/m² y dos ciclos de citarabina a 3 g/m² durante dos días, seguidos de carmustina, etopósido, citarabina y melfalán.⁷² En este estudio, 14 pacientes completaron el tratamiento planeado y cinco lograron remisión completa con supervivencia media de 26 meses después del trasplante. Fue rara la toxicidad grave producida

por el tratamiento.⁷² En otro estudio se administró la combinación de metotrexato, tiotepa y citarabina en inducción, seguida de dosis altas de carmustina y tiotepa más radioterapia hiperfraccionada.⁷³ En este ensayo, nueve de 24 pacientes lograron remisión completa. Los estudios que reportaron recaída señalaron uno de 22 pacientes con enfermedad resistente en el sistema nervioso central u ocular. El tratamiento consistió en la administración de citarabina y etopósido, seguida de dosis altas de tiotepa, busulfan y ciclofosfamida. La remisión completa se logró en 72% de los pacientes y la supervivencia a tres años en 64% de los casos.⁷⁴ Sin embargo, se detectó elevada neurotoxicidad, morbilidad y mortalidad provocada por el tratamiento, en particular en pacientes mayores de 60 años. Estos estudios demuestran la posible utilidad de dosis altas de quimioterapia vinculada con el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. Se necesitan más estudios para definir la utilidad de esta estrategia terapéutica en los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central.

Quimioterapia como tratamiento único

La quimioterapia es importante como tratamiento único en los pacientes mayores de 60 años, ya que pueden tener remisión completa con dosis altas de metotrexato. En investigaciones pequeñas, dicha estrategia tuvo eficacia del 90%.⁷⁵ En estudios prospectivos que administraron dosis altas de metotrexato como agente único, se demostró efectividad del 52 al 100% y supervivencia a dos años de 61 a 63%;^{58,60,76} el tratamiento con dosis altas de metotrexato concomitante con otros agentes quimioterapéuticos demostró supervivencia del 65 al 78% a dos años.^{77,78} La quimioterapia sola reduce los riesgos de neurotoxicidad en ancianos y se ha comprobado que la radioterapia cerebral total, después de administrar dosis altas de metotrexato, no incrementa la eficacia o la supervivencia.⁷⁹ Las dosis de metotrexato para ancianos varía de 1 a 8 g/m² y se recomienda, al igual que en la población menor de 60 años de edad, una fase de inducción de 3.5 a 8 g/m² cada dos semanas hasta obtener reacción, seguida de 3.5 g/m² cada dos semanas durante un mes como consolidación y estar en mantenimiento cada cuatro semanas durante 11 meses. Los esquemas de poliquimioterapia, en los

que se administran dosis altas de metotrexato, han tenido eficacia similar cuando se prescriben dosis menores de dicho medicamento.

Tratamiento de linfoma primario del sistema nervioso central resistente o en recaída

A pesar de los múltiples tratamientos, la mayoría de los pacientes recae. El tratamiento en estos casos no tiene recomendación estándar. Un análisis retrospectivo de 173 pacientes (24 estudios) comprobó que los enfermos con recurrencia o enfermedad progresiva y los que recibieron terapia de salvamento tuvieron supervivencia menor a 14 meses en comparación con dos meses para los que no se trataron.⁸⁰ En este análisis se identificaron al menos 26 regímenes diferentes de salvamento. Dichos esquemas implican: tratamiento con topotecan, carboplatino, etopósido, ciclofosfamida, rituximab, tiotepa y citarabina, entre otros.²¹

Linfoma leptomeníngeo

La infiltración del espacio subaracnoideo, en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, es del 40 al 50%. El tratamiento meníngeo puede realizarse por medio de radiación craneoespinal, dosis altas de quimioterapia o quimioterapia intratecal. La primera estrategia se relaciona con mielotoxicidad importante; la indicación y eficacia de las dosis altas de quimioterapia o quimioterapia intratecal, se mantiene en discusión. La concentración terapéutica de metotrexato (10 µmol/L), en el líquido cefalorraquídeo, puede obtenerse con dosis altas de este fármaco por vía sistémica; las dosis menores a 3 g/m² alcanzan concentraciones variables en el líquido cefalorraquídeo.⁸¹⁻⁸⁴ La administración intratecal de metotrexato produce concentraciones 10 veces mayores a las alcanzadas con la administración sistémica.⁸⁴ Se han administrado fármacos de duración más prolongada, como citarabina liposomal cada 14 días.⁸⁵ La quimioterapia intracraneal se vincula con mayor neurotoxicidad y meningitis química.^{63,86} Se recomienda la quimioterapia intratecal sólo en pacientes con líquido cefalorraquídeo positivo al momento del diagnóstico.⁸⁷ Algunos estudios prospectivos y retrospectivos^{58,64,68,88} indican que la quimioterapia intratecal no mejora la supervivencia, en comparación con las dosis altas de metotrexato. La

recaída leptomenígea se relaciona con recurrencia cerebral en más del 90% de los pacientes, la cual es un factor adverso.

Linfoma intraocular

El linfoma intraocular implica infiltración linfomatosa del humor acuoso, vítreo, coroides y retina; puede estar aislado u originarse por complicaciones del linfoma primario del sistema nervioso central. Los signos son visión borrosa, disminución de la agudeza visual y punto cercano. La afectación bilateral ocurre en más del 80% de los pacientes y el examen oftalmológico revela alteraciones iniciales en 90% de los casos, ya sea uveítis, vitreítis o infiltrados en la retina y en la coroides. Alrededor del 80% de los pacientes con linfoma intraocular padecen linfoma primario del sistema nervioso central y hasta 20% de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central padecerá linfoma intraocular durante el curso de la enfermedad.³³ En la mayoría de los pacientes, el tratamiento del linfoma intraocular consiste en radioterapia de la órbita y control local. Si no se administra el tratamiento sistémico, 90% de los pacientes tendrán recaída.⁸⁹ La radioterapia de la órbita produce cataratas, daño de la retina y atrofia del nervio óptico.⁹⁰ La prescripción de metotrexato intravítreo ha sido efectiva en un pequeño grupo de pacientes sin mostrar efectos secundarios importantes.⁹¹ En un estudio de cinco pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central y linfoma intraocular, se administraron dosis altas de metotrexato y se demostró eficacia completa de la enfermedad ocular, en cuatro pacientes, después de cinco ciclos.⁹² En este tipo de padecimiento, el tratamiento inicial consiste en dosis altas de metotrexato y si después de cuatro ciclos persiste la enfermedad, debe continuarse con radioterapia de la órbita.⁹³

Linfoma primario del sistema nervioso central y SIDA

La incidencia del linfoma primario del sistema nervioso central es elevada en pacientes con enfermedades que comprometen el sistema inmunitario, como la infección por VIH. Sin embargo, la incidencia de linfomas no hodgkinianos ha disminuido con la terapia antirretroviral altamente efectiva. Los pacientes con VIH tienen riesgo 200 veces más de padecer linfoma no hodgkiniano, en comparación con la población

general.⁹⁴ En estos pacientes se ha confirmado la notoria relación entre el virus de Epstein Barr^{95,96} y la sobreexpresión de bcl-2 (proteína que inhibe la apoptosis).⁹⁷ Antes del advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva, el pronóstico de los pacientes con VIH y linfoma no hodgkiniano era pobre y con supervivencia media de cinco a ocho meses.⁹⁸⁻¹⁰⁰ El linfoma primario del sistema nervioso central afecta a 1% de los pacientes con SIDA y aparece en pacientes con estadios avanzados, casi siempre con cuentas CD4 menores a 50 células/mm³.¹⁰¹ En estos pacientes, el linfoma primario del sistema nervioso central produce cambios neurológicos inespecíficos, como letargo, cefalea, confusión y pérdida de la memoria.^{102,103} Los déficit neurológicos focales incluyen: hemiparesia, parálisis de los nervios craneales, afasia y convulsiones.⁹⁶ La mayoría de los pacientes tienen fenotipo de células B.^{97,101}

Los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central que no permanecen en tratamiento tienen supervivencia media de cuatro a ocho semanas.¹⁰¹ La radioterapia incrementa la supervivencia de dos a cinco meses.¹⁰⁴ Antes que se prescribieran dosis altas de metotrexato, la supervivencia con radioterapia sola era de 14 meses, y 3 al 26% de los pacientes tenían supervivencia mayor a cinco años.¹⁰⁵ En otros pacientes se han administrado dosis altas de metotrexato (3 a 8 g/m²) IV cada 14 días, rescate con ácido fólico y tratamiento con dexametasona. Las reacciones han sido completas en 65% de los pacientes y la supervivencia es de dos años en 63% de los casos.¹⁰⁵ Una complicación devastadora en este tipo de pacientes es la leucoencefalopatía, cuya frecuencia es más alta en quienes reciben tratamientos combinados con dosis altas de metotrexato y radioterapia. El riesgo de neurotoxicidad es mayor en pacientes de más de 60 años y en los que se administra metotrexato antes de la radioterapia. Algunos estudios demuestran que el tratamiento con hidroxiurea¹⁰⁶ ocasiona la pérdida del episoma del virus de Epstein Barr en pacientes con VIH y con linfoma primario del sistema nervioso central más la infección de este virus. Además, la quimioterapia ha sugerido el efecto antitumoral con el tratamiento antirretroviral altamente efectivo. Corales y col. comprobaron que dos pacientes tratados con dicha terapia mostraron reacciones clínicas importantes,

ya que supervivían a los ocho y 21 meses después del diagnóstico.¹⁰⁷ Otros esquemas implicaron la administración concomitante con zidovudina, zidovudina más ganciclovir o zidovudina más ganciclovir e IL2. La eficacia completa fue del 43% en siete pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central y VIH.^{108,109} Por lo tanto, el tratamiento recomendado en estos pacientes es similar al de la población sin el VIH, pero incluye la administración del tratamiento antirretroviral altamente efectivo como terapia adicional.

COMENTARIO

El linfoma primario del sistema nervioso central es una enfermedad rara y agresiva, para la cual, todavía no existe consenso terapéutico. No obstante, se puede prescribir el tratamiento quimioterapéutico con dosis altas de metotrexato. Es importante realizar estudios fase II, aleatorizados y prospectivos de los que se puedan obtener datos con respecto a la reacción a un tratamiento en particular, con efecto en la supervivencia libre de la enfermedad, supervivencia global y menor toxicidad para el sistema nervioso central. Es indispensable investigar las bases biológicas de la enfermedad para tratar de predecir su comportamiento y lograr un tratamiento mejor dirigido.

REFERENCIAS

- Ferreri JM, Blay JY, Borisch B, Borisch B, et al. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the eight International conference on malignant lymphoma, Lugano Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2407-14.
- Plotkin SR, Batchelor TT. Primary nervous system lymphoma. *Lancet Oncol* 2001;2(6):354-65.
- Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 1929;18:1359-402.
- Kinney TD, Adams RD. Reticulum cell sarcoma of the brain. *Arch Neurol Psychiat* 1943;50:552-64.
- Thompson AR, Ellison DW, Stevenson FK, Zhu D. V(H) Gene sequences from primary central nervous system lymphoma indicate derivation from highly mutated germinal center B cells ongoing mutational activity. *Blood* 1999;94:1738-46.
- CBTRUS. 1997 Annual report. 1998 Central Brain tumor registry of the United States.
- Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, Schold SC, et al. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer* 1988;62:2461-5.
- Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988;68:835-53.
- Alizadeh A, Eisen MB, Davis RE, Ma C, et al. Distinct types of diffuse large B cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
- Migliozza A, Martinotti S, Chen W, Fusco C, et al. Frequent somatic hypermutation of the 5' noncoding region of the BCL-6 gene in B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:12520-4.
- Larocca LM, Capello D, Rinelli A, Nori S, et al. The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from the germinal center related B cells. *Blood* 1998;92:1011-9.
- Montesinos-Rongen M, Kueppers R, Schlutter D, Schluter D, et al. Primary central nervous system lymphomas and derived from germinal center B cells and show a preferential usage of the V4-34 gene segment. *Am J Pathol* 1999;155:2077-86.
- Ferreri AJ, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: Lessons from prospective trials. *Ann Oncol* 2000;11:927-37.
- Benke R, Lang E, Komitowsky D, Muto S, Schirmacher V. Changes in tumor cell adhesiveness affecting speed of dissemination and mode of metastatic growth. *Invasion Metastasis* 1988;8:159-76.
- Biondi A, Motta T, Garofalo A, Rossi V, et al. Human T cell lymphoblastic lymphoma expressing the T cell receptor gamma-delta established in immune deficient (bg.un.xid) mice. *Leukemia* 1993;7:281-9.
- Aho R, Vaittinen S, Jahnukainen K, Kalimo H. Spread of malignant lymphoid cells into rat central nervous system with intact and disrupted blood brain barrier. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994;20:551-61.
- Assaf N, Hasson T, Hoch-Marchaim H, et al. An experimental model for infiltration of malignant lymphoma to the eye and brain. *Virchows Arch* 1997;431:459-67.
- Hochman J, Assaf N, Deckert-Schluter M, Wiestlwr OD, Peér J. Entry routes of malignant lymphoma into the brain and eyes in a mouse model. *Cancer Res* 2001;61:5242-7.
- Buhring U, Herrlinger U, Krings T, Thies R, et al. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 2001;57(3):8315-8.
- Roman Goldstein SM, Zeifer B, Chao C, Belkin R, Neuwelt EA. MR of primary CNS lymphoma in immunologically normal patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:1207-13.
- Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Kirchen H, et al. Response of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma to topotecan. *Neurology* 2004;62(10):1412-20.
- Maher EA, Fine HA. Primary central nervous system lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:346-56.
- Neuwelt EA, Goldman DL, Dahlborg SA, Crossen J, et al. Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. *J Clin Oncol* 1991;9:1580-90.
- Corry J, Smith JG, Wirth A, Quong J, Liew KH. Primary central nervous system lymphoma: age and performance status are more important than treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:615-20.
- Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, Bullimore J, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral NHL: cerebral radiotherapy with and without cyclo-

- phosphamide, doxorubicin and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000;89:1359-70.
26. Blay JY, Conroy T, Chevreau, Thyss A, et al. High dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998;16:864-71.
 27. Lawler BE, Betensky R, Hochberg F, Batchelor T. Primary central nervous system lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1987-2001. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(Suppl 3):75-83.
 28. Blay JY, Lasset C, Carrie C, Chauvin F, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with non HIV related primary cerebral lymphoma. A proposal for a prognostic scoring. *Br J Cancer* 1993;67:1136-41.
 29. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, et al. A prognostic scoring system for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol* 2003;21:266-72.
 30. Ponzoni M, Berger F, Chassagne C, Reni M, et al. Reactive perivascular T cell infiltrate is an independent favorable prognostic factor in primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Ann Oncol* 2002;13:264.
 31. Braaten KM, Betensky R, de Leval L, Okada Y, et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:1063-9.
 32. DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol* 1999;43:249-57.
 33. Weller M. Glucocorticoid treatment for primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999;43:237-9.
 34. Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, et al. Rapid infusion of high dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary CNS lymphoma. *J Neurosurg* 1999;91:221-30.
 35. DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, Cirrincione E, et al. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990;40:80-6.
 36. Pirotte B, Levivier M, Goldmann S, Brucher JM, et al. Glucocorticoid induced long term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 1997;32:63-9.
 37. Singh A, Strobo RJ, Singh MJ, Rothballer AB, et al. Steroid induced remissions in CNS lymphoma. *Neurology* 1982;32:1267-71.
 38. Vaquero J, Martínez R, Rossi E, Lopes R. Primary cerebral lymphoma: the ghost tumor. Case report. *J Neurosurg* 1984;60:174-6.
 39. Ruff RL, Petito CK, Rawlinson DG. Primary cerebral lymphoma mimicking multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1979;36:598.
 40. Shibata S. Sites of origin of primary intracerebral malignant lymphoma. *Neurosurgery* 1989;25:14-9.
 41. Henry JM, Hefther RR, Dillard SH, Earle KL, Davis RL. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 1974;34:1293-302.
 42. Murray K, Kun L, Cox J. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1986;65:600-7.
 43. Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez serva A, Fischer DB. Results of radiotherapy in control of stage I in 11 NHL. *Cancer* 1979;43:1245-54.
 44. Loeffler JS, Ervin TJ, Mauch P, Skarin A, et al. Primary lymphomas of the central nervous system: patterns of failure and factors that influence survival. *J Clin Oncol* 1985;3:490-4.
 45. Uematsu M, Kondo M, Dokiya T, Oguchi Y, et al. Primary Non-AIDS related brain lymphoma. Patterns of failure following radiotherapy. *Acta Oncol* 1992;31:551-4.
 46. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, et al. NHL of the brain : can high dose , large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the radiation therapy oncology group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:9-17.
 47. Ott RJ, Brada M, Flower MA, Babich JW, et al. Measurements of blood brain barrier permeability in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy for primary CNS lymphoma. *Eur J Cancer* 1991;27:1356-61.
 48. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced NHL . *NEJM* 1993;328:1002-6.
 49. Abrey LE, Yahalom J, De Angelis LM . treatment for primary CNS lymphoma . The next step . *J Clin Oncol* 2002;18:3144-50.
 50. Reni M, Ferreri AL, Garancini MP, Villa E. Therapeutic management of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: Results of the critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997; 8:227-234
 51. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher E, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:4643-48
 52. Evans WE, Hutson PR, Stewart CF, Cairns DA, et al. Methotrexate cerebrospinal fluid and serum concentrations after intermediate dose methotrexate infusion . *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:301-7.
 53. Pitman SW, Frei E. Weekly methotrexate calcium leucovorin rescue: effect of alkalization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS NHL. *Cancer Treat Rep* 1977;61:695-701.
 54. Blay JY, Bouhour D, Carrie C, Bouffet E, et al. The C5R protocol: A regimen of high dose chemotherapy and radiotherapy in primary cerebral NHL of patients with no known cause of immunosuppression. *Blood* 1995;86:2922-9.
 55. Bessell EM, Graus F, Punt JA, Firth JL, et al. Primary NHL of the CNS treated with BVAM or CHOD-BVAM chemotherapy before radiotherapy. *J Clin Oncol* 1996;14:945-54.
 56. Korfel A, Thiel E. Successful treatment of NHL of the CNS with BMPD chemotherapy followed by radiotherapy. *Leuk Lymphoma* 1998;30:609-17.
 57. Ferreri AJ, Reni M, Dell'Oro S, Ciceri F, et al. Combined treatment with high dose methotrexate, vincristine and procarbazine without intrathecal chemotherapy, followed by consolidation radiotherapy for primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Oncology* 2001;60:134-40.
 58. Cher L, Glass J, Harsch GR, Hochberg FH. Therapy of primary CNS lymphoma with methotrexate based chemotherapy and deferred radiotherapy. Preliminary results. *Neurology* 1996;46:1757-9.
 59. O'Brien PC, Roos DE, Liew KH, Trotter GE, et al. Preliminary results of combined chemotherapy and radiotherapy for non AIDS primary central nervous system lymphoma. *Trans/Tas-*

- man Radiation Oncology Group. *Med J Aust* 1996;165:424-7.
60. Guha-Thakusta N, Damek D, Pollack C, Hochberg FH. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma. Response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 1999;43:259-68.
 61. Shapiro WR. High dose methotrexate in malignant gliomas. *Cancer Treat Rep* 1977;61:753-6.
 62. Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D, Nussentbat F, et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS lymphoma and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3000-6.
 63. Bessell EM, López Guillermo A, Villa S, Verger E, et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: An analysis of the CHOD-BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2002;20:231-6.
 64. Glass J, Shustik C, Hochberg FH, Cher L, Gruber ML. Therapy of primary central nervous system lymphoma with preirradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and dexamethasone (MCHOD). *J Neurooncol* 1996;30:257-65.
 65. Dent S, Eapen L, Girard A, Hugenholtz H, et al. PROMACE-MOPP and intrathecal chemotherapy for CNS lymphomas. *J NeuroOncol* 1996;30:25-30.
 66. Ng S, Rosenthal MA, Ashley D, Cher L. High dose methotrexate for primary CNS lymphoma in the elderly. *Neuro-Oncol* 2000;1:40-4
 67. O'Neill BP, O'Fallon JR, Earle JD, Colgan JP, et al. Primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: Survival advantages with combined initial chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:663-73.
 68. Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary CNS lymphoma: Long-term outcome. *J Neurosurg* 1994;81:188-95.
 69. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58:1513-20.
 70. Sharis CM, Hochberg FH, Thonston AF, et al. Is there a role for cranial radiotherapy after primary high dose intravenous methotrexate in primary central nervous system lymphoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(Suppl 3):327.
 71. Doolittle ND, Miner ME, Hall WA, Siegal T, et al. Safety and efficacy of a multicenter study using intra-arterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. *Cancer* 2000;88:637-47.
 72. Abrey L, Moskowitz C, Mason W, Stewart D, et al. A phase II study of intensive methotrexate and cytarabine followed by high dose beam chemotherapy with autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:53-55.
 73. Illerhaus G, Marks R, Derigs G, et al. High dose chemotherapy with autologous PBST and hyperfractionated radiotherapy as first line treatment for primary CNS lymphoma: Update of a multicenter phase II study. *Onkologie* 2001;54(suppl 6):14.
 74. Soussain C, Suzan F, Hoang Xuan K, Cassoux N, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:742-9.
 75. Freilich RJ, Delattre JY, Monjour A, DeAngelis LM. Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. *Neurology* 1996;46:435-9.
 76. Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, Kortmann RD, et al. German cancer society neuro-oncology working group NOA-03 multicenter trial of single agent high dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2002;51:247-52.
 77. Sclegel U, Pels H, Glasmaher A, Kleinschmidt R, et al. Combined systemic and intraventricular chemotherapy in primary CNS lymphoma. A pilot study. *J Neurosurg Psychiatry* 2001;71:118-22.
 78. O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, et al. Phase II Multicenter study of brief single agent in methotrexate followed by irradiation primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:519-26.
 79. Glantz MJ, Cole BF, Recht L, Akerley W, et al. High dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998;16:1561-7.
 80. Tyson RM, Siegal T, Doolittle ND, Lacy C, et al. Current status and future of relapsed primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44(4):627-33.
 81. Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: Distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975;293:161-6.
 82. Camilleri-Broet S, Martin A, Moreau A, Angonin R, et al. Primary central nervous system lymphoma in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. Groupe Ouest Est d'étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Am J Clin Pathol* 1998;110:607-12.
 83. Borsi JD, Moe PJ. A comparative study on the pharmacokinetics of methotrexate in a dose range of 0.5 to 33.6 g-m² in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1987;60:5-13.
 84. Sleivin ML, Pfall EM, Aherne GW, Harvey VJ, et al. Effect dose and schedule on pharmacokinetics of high dose cytosine arabinoside in plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Oncol* 1983;1(9):546-51.
 85. Jaeckle KA, Phuphanich S, Bent Mj, Aiken R, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow release formulation of cytarabine. *Br J Cancer* 2001;84:157-63.
 86. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:859-63.
 87. Schultz C, Scott C, Sherman W, Donahue B, et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dexamethasone for primary CNS lymphoma: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol* 1996;14:556-64.
 88. Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002;58:175-8.
 89. Margolis L, Fraser R, Lichter A, Char DH. The role of radiation therapy in the management of ocular reticulum cell sarcoma. *Cancer* 1980;45:688-92.
 90. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, et al. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology* 1982;89:1489-93.
 91. Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Neuwelt EA. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1152-6.
 92. Batchelor TT, Hochberg FH, O'Neill A, Alavi J, et al. The

- treatment of primary central nervous system lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;9:711-5.
93. McAllister LD, Doolittle ND, Lacy CA, Chan BKS, Neuwelt EA. Intra-arterial carboplatin based chemotherapy for relapsed non-AIDS primary CNS lymphoma. *Neurology* 1999;52(Suppl 2):247.
 94. Cote TR, Bigger R, Rosemberg CS. NHL among people with AIDS. *Int J Cancer* 1997;73:645-50.
 95. Gates AE, Kaplan L. Biology and management of AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* June 2003;17(3):821-41.
 96. Kaplan L. HIV associated lymphomas. *AIDS Clin Rev* 1997;98:349-73.
 97. Gaidano G, Capello D, Carbone A. The molecular basis of acquired immunodeficiency syndrome related lymphomagenesis. *Semin Oncol* 2000;27:431-41.
 98. Kaplan LD, Abrams D, Feigal E, McGrath M, et al. AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1989;261:719-24.
 99. Levine A. AIDS related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000;27:442-53.
 100. Strauss D. Human immunodeficiency virus associated lymphomas. *Med Clin North* 1997;81:495-510.
 101. Northfelt DW, Volberding P, Kaplan LD. Degree of immunodeficiency at diagnosis of AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma in San Diego. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;176:855-60.
 102. Gill PS, Levine A, Meyer RP, Boswell WD, et al. Primary central nervous system lymphoma in homosexual men. Clinical, immunologic and pathologic features. *Am J Med* 1985;78:742-8.
 103. DeMarioMD, Liebowitz D. Lymphomas in the immunocompromised patient. *Semin Oncol* 1998;25:492-502.
 104. Goldstein JD, Dickson D, Moser FG, Hirschfeld AD, et al. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome. A clinical and pathologic study with results of treatment with radiation. *Cancer* 1991;67:2756-65.
 105. Jacomet C, Girard P, Lebrette MG, Ferese VL, et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997;11:1725-30.
 106. Frieberg AS, Slobod K, Taylor GH, et al. EBV targeted therapy for AIDS related PCNSL. Presented at the Am Soc of Hem Meeting. San Francisco, 2000.
 107. Corales R, Taege A, Rehm S, et al. Regression of AIDS related CNS lymphoma with HAART. Presented at the XIII International AIDS conference. Durban, South Africa 2000.
 108. Peng R, Baiocchi R, Schmalbrock P, et al. Combination antiviral therapy for treatment of PCNSL associated with EBV. Presented at the Third National AIDS Malignancy Conference. Bethesda MD, 1999.
 109. Raez L, Cabral L, Cai J, et al. Antivirals induce apoptosis in AIDS related PCNSL NHL Presented at the third national AIDS malignancy conference, Bethesda, 1999.

NMS Medicina interna, 5ª ed.

752 pág. 1 tinta. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005

ISBN 970-10-5705-8

AUTOR: MYERS, Allen R. Dean and Professor of Medicine Temple University School of Medicine Associate Vice President Temple University Health Science Center Philadelphia, Pennsylvania.

NMS Medicina interna continúa ofreciendo en esta nueva edición información práctica, comprensible y directa para reforzar y estudiar los aspectos principales de la medicina interna, punto crucial para tener éxito en una de las residencias más competidas y diversas de la medicina.

Esta quinta edición ha sido completamente revisada y actualizada para presentar al lector toda la información que necesita para tener éxito durante los rotatorios de medicina y el paso 2 del USMLE.

Su fácil estructura, organizada por aparatos y sistemas, permite revisar los puntos esenciales del diagnóstico y el tratamiento de las principales patologías en formato de resumen, lo que ofrece ventajas de lectura rápida, tanto para el estudio como para el recordatorio durante la práctica.

Además, incluye un capítulo sobre dermatología que abarca los trastornos que probablemente se encuentren en los rotatorios de medicina, un CD-ROM al final del libro con más de 60 imágenes a color y todo el material de preguntas y respuestas, así como una amplia sección con casos de estudio que permite no sólo obtener las bases científicas de la medicina interna sino además encontrar su aplicación en la labor cotidiana de estos especialistas, que representan para la salud pública un importante elemento de atención, y para el especialista la entrada y conocimiento a la subespecialidad, indispensable en la complejidad médica de los tiempos actuales.

Gonartrosis en pacientes jóvenes

Alfredo García Juárez*

RESUMEN

La osteoartritis primaria es una enfermedad que afecta con mayor frecuencia a las personas mayores de 65 años de edad. Las mujeres son más susceptibles, y tienen como manifestación la gonartrosis. La gonartrosis puede afectar también a mujeres jóvenes. Este artículo comunica los casos de dos mujeres jóvenes y hace una revisión de su tratamiento.

Palabras clave: osteoartritis, gonartrosis, celecoxib, glucosamina.

ABSTRACT

The osteoarthritis is a disease that affect mainly persons older than 65 years. The women are frequently the most affected, having as manifestation the gonarthrosis. The gonarthrosis can also affect young women; examples of this are shown, besides commenting about the tests in osteoarthritis and to end with the medical treatment that the patient is given in Mexico.

Key words: osteoarthritis, gonarthrosis, celecoxib, glucosamine.

La osteoartritis es una enfermedad crónica de causa pobremente comprendida. Produce degeneración del cartílago y ha sido la primera causa de morbilidad, en las últimas dos décadas, en personas mayores de 65 años de edad; alrededor del 40% de los pacientes manifiestan dolor de cadera o rodillas al menos una vez al año; 80% tendrá evidencia radiológica y 100% cambios histológicos.¹

La osteoartritis de la cadera afecta alrededor del 4% de la población caucásica de 55 años de edad.

A continuación se dictan los criterios clínicos y radiográficos de la osteoartritis de rodilla impuestos por el Colegio Americano de Reumatología (1996):

1. Gonartralgia más osteofitos y al menos uno de los siguientes criterios:
2. Edad mayor de 50 años de edad.
3. Rigidez articular durante menos de treinta minutos.

4. Crepitación con el movimiento activo de la rodilla.²

Kellegren y Lawrence hicieron una clasificación de gonartrosis donde valoraron los siguientes factores: osteofitos, esclerosis y disminución del espacio articular. Cuando este último se compromete, se denomina gonartrosis grado II. Dicho término se utilizó en las pacientes de este trabajo.³

La gonartrosis ocurre en aproximadamente 6% de los pacientes de 30 años de edad o más. Produce desequilibrio crónico en mayores de 50 años de edad. Cuando la gonartrosis es concomitante con genu varo o valgo, incrementa la progresión y el daño radiológico (mayor susceptibilidad en el lado derecho); en 32% de los casos es frecuente que la afección sea de una rodilla por exceso de peso y en 68% no tiene afección contra-lateral.^{4,5}

Gracias al estudio radiográfico y al apoyo de computadoras, se ha medido el espacio del condilo femoro-patelar en modalidad radiográfica AP o PA, según Lyon, y se ha observado progresión de la rodilla de 0.03-0.6 mm/año. Dichos estudios pueden ser factores pronóstico; sin embargo, existen limitaciones por elementos técnicos.⁶

Los factores de riesgo de padecer gonartrosis, en la mujer, son: disminución muscular del cuádriceps, aumento de masa grasa, aumento de la dimensión

* Reumatólogo adscrito al Hospital General de Zona núm. 27, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Alfredo García Juárez. Isabel la Católica 413 interior 3, colonia Obrera, CP 06800, México, DF.

E-mail: garciajuarez@prodigy.com.mx

Recibido: junio, 2006. Aceptado: septiembre, 2006.

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

pélvica, aumento de la laxitud ligamentaria y se ha propuesto que habrá mayor riesgo de padecer osteoartritis si el ángulo es mayor a 45° , al medir en un ángulo de 90° la altura de la rodilla al primer dedo.

Se conoce que las rodillas con osteoartritis tienen disminución anterior y posterior de laxitud; por lo tanto, cuanto mayor sea el número de osteofitos menor será la laxitud. Los ligamentos anterior y posterior contribuyen a la estabilidad. En animales de experimentación, la sección del ligamento cruzado anterior resulta en cambios patológicos. En 60 al 90% de las personas que hayan sufrido daño del ligamento cruzado anterior, se producirán cambios radiológicos de osteoartritis en un periodo de 15 años.⁷⁻⁹

La finalidad de detectar pacientes jóvenes con gonartrosis implica la valoración de un diagnóstico olvidado, al que quizá no se le está dando importancia. Se realizó la revisión bibliográfica de los marcadores y el tratamiento de la osteoartritis.

COMUNICACIÓN DE LOS CASOS

Paciente femenina de 31 años de edad sin antecedentes heredo-familiares personales patológicos de importancia, sin tabaquismo, no obesa y con práctica deportiva diaria de una hora. Refería artralgiás en los pies y las rodillas de menos de seis meses de evolución. A la exploración física se reportó índice de masa corporal de 21.4 kg/m^2 . Sin complicaciones cardiopulmonares, claudicación a la marcha, geno varo o valgo y sin limitación de los arcos de movilidad.

Se realizaron exámenes radiográficos de las rodillas y los pies (postero-anterior) con flexión de 30° a una distancia de 120 cm. Los resultados demostraron el cuadro de gonartrosis grado II, según la clasificación de Kellgren y Lawrence (figura 1).

El tratamiento consistió en inhibidores selectivos de la COX-2 y sulfato de glucosamina.

Paciente femenina de 26 años de edad (hermana del primer caso) sin datos personales de interés. Índice de masa corporal de 20.8 kg/m^2 , sin complicaciones cardiopulmonares, claudicación a la marcha, geno varo o valgo y sin limitación de los arcos de movilidad. Al solicitar las radiografías se reportó gonartrosis grado II, según la clasificación de Kellgren y Lawrence (figura 2).



Figura 1. Paciente femenina de 31 años de edad.



Figura 2. Paciente femenina de 26 años de edad.

Las pacientes continúan en tratamiento en la clínica de osteoartritis.

DISCUSIÓN

Se han identificado algunos marcadores que sugieren apoyar el diagnóstico oportuno de los pacientes con osteoartritis:

- Proteína C reactiva.
- Interleucinas.
- Metaloproteinasas.
- Concentraciones elevadas de la proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP).
 - Residuos de colágeno II carboxilo terminal.
 - Deficiencia de la cadena en la formación de colágeno.
- Péptidos antimicrobianos.

Las concentraciones elevadas de proteína C reactiva indican mayor progresión radiográfica de la osteoartritis de rodilla.¹⁰

Varios estudios indican que la IL-1 y el factor de necrosis tumoral se relacionan con el inicio y evolución de la destrucción del cartílago articular, ocasionado por la estimulación de las colagenasas o metaloproteinasas (familia de enzimas proteolíticas que degradan los componentes de la matriz extracelular, responsables de la remodelación del tejido conectivo y de la destrucción del tejido patológico en las enfermedades inflamatorias). Las metaloproteinasas 1, 8 y 13 se distinguen por su capacidad única de adherirse al colágeno tipo II (principal componente del cartílago articular) y destruir otras metaloproteinasas.

La matriz de las metaloproteinasas activas es controlada, en parte, por los inhibidores de la matriz de las metaloproteinasas (TIMPs), ya que forman complejos inhibidores en relación 1:1. El desequilibrio entre la matriz de las metaloproteinasas y los inhibidores de la matriz producen alteraciones en la proteólisis del cartílago o alguno de sus componentes.¹¹

La proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP) es un miembro de la trombospondina (familia de proteínas unidas al calcio extracelular) que en su dominio carboxilo terminal se une al colágeno I, II y IX. Su función principal es organizar las fibras de colágeno para activar la matriz de las metaloproteinasas. En los pacientes con osteoartritis se han detectado concentraciones elevadas de proteínas oligoméricas de la matriz del cartílago, determinadas con anticuerpos 16-F12 y 17-C10. Algunos estudios han demostrado la correlación de proteínas oligoméricas de la matriz del cartílago con la edad y el número de articulaciones afectadas. Estos

resultados pueden modificarse con la prescripción de medicamentos.¹²

El colágeno tipo II es la principal proteína del cartílago (80 al 90%). Está constituida por tres cadenas alfa idénticas de triple hélice, excepto la segunda cadena al final de sus telepéptidos amino y carboxilo. Los residuos 622-632 del colágeno tienen función en la producción de anticuerpos para el colágeno II. Con este conocimiento se ha desarrollado la detección de residuos de colágeno II carboxilo terminal. El aumento de estos componentes en la orina se relaciona con daño del cartílago en la osteoartritis y artritis reumatoide.¹³

El colágeno IX se une al colágeno II para permitir la integridad del cartílago. El colágeno IX consiste en tres cadenas polipeptídicas α -1, α -2, y α -3 que son codificadas por COL9A1, COL9A2, COL9A3. Un estudio demostró que la deficiencia de la cadena α -1 produce anomalías del colágeno tipo IX. El estudio comprobó la relación de osteoartritis con la deficiencia del COL9A1 en su polimorfismo 509-8 β 2.¹⁴

Los péptidos antimicrobianos se expresan inicialmente en los tejidos epiteliales y son parte de la inmunidad innata. Las defensinas son péptidos catiónicos de 3 a 5 kDa, ricas en cistina y se dividen en alfa y beta.

El cartílago de pacientes con osteoartritis expresa defensinas. En trabajos experimentales, la exposición al factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 y defensina- β -3 humana sintética (HBD-3), de pacientes con osteoartritis, demostró aumento en la expresión de MMP1 Y MMP13. TIMP-2 tuvo menor supresión que TIMP-1.

Estas investigaciones demuestran que los péptidos bacterianos tienen función importante en la remodelación del cartílago.¹⁵

Los antiinflamatorios no esteroideos, el paracetamol, el ácido hialurónico y los opiáceos son medicamentos administrados para suprimir el dolor de los pacientes con osteoartritis; sin embargo, no se tienen fármacos que modifiquen el padecimiento, pero pueden prescribirse inhibidores selectivos de la COX-2, ya que inhiben la liberación de colagenasas y se obtiene mejor reacción que con los antiinflamatorios no esteroideos. Entre otros medicamentos se encuentran glucosamina y doxiciclina.¹⁶⁻²¹

CONCLUSIONES

La osteoartritis de rodilla es una enfermedad que afecta con mayor frecuencia a las personas mayores de 65 años edad, principalmente mujeres, pero no excluye a personas jóvenes. Afortunadamente se cuenta con marcadores serológicos que orientan al pronóstico oportuno de la enfermedad, pero no se han desarrollado fármacos modificadores del padecimiento.

REFERENCIAS

- Dawson J, Linsell L, Zondervan K, Rose P Carr A, et al. Impact of persistent hip or knee pain on overall health status in elderly people: a longitudinal population study. *Arthritis Rheum* 2005;53:368-74.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Bole G, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
- Kellegren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
- Kraus BV, Vail PT, Worrell T, Gary M. A comparative assessment of alignment angle of the knee by radiographic and physical examination methods. *Arthritis Rheum* 2005;52:1730-5.
- Felson TD, Goggings J, Niu J, Zhang Y, Hunter JD. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent alignment. *Arthritis Rheum* 2004;50:3904-9.
- Conrozier T, Mathieu P, Pipernom M, Favret H, et al. Selection of knee radiographs for trials of structure-modifying drugs in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1411-7.
- Hunter JD, Niu J, Zhang Y, Nevit CM, et al. Knee height, knee pain and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1418-23.
- Dayal N, Chang A, Dunlop D, Hayes K, et al. The natural of anteroposterior laxitud and its role in knee osteoarthritis progression. *Arthritis Rheum* 2005;52:2343-9.
- Fitzgerald KG, Piva RS, Irrgang JJ, Bouzubar F, Starz WT. Quadriceps activation failure as a moderator of the relationship between quadriceps strength and physical function in individuals with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:40-48.
- Lohmander ST. Markers of altered metabolism in osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 2004;70:28-35.
- Bonnet SC, Walsh AD. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology* 2005;44:7-16.
- Mc Cachren SS. Expression of metalloproteinases and metalloproteinase inhibitor in human arthritic synovium. *Arthritis Rheum* 1991;34:1085-93.
- Jordan MJ. Cartilage oligomeric matrix protein as a marker of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;31:45-49.
- Charnri N, Juillet F, Garnerio P. Urinary type II collagen heical peptide (hellix II) as a new biochemical of cartilage degradation in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1081-90.
- Alizadech ZB, Njajou OT, Bijkerk C, Meulenbelt I, et al. Evidence for a role of the genomic region of the gene encoding for the alpha 1 chain of type IX collagen (col9a1) in hip osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1437-42.
- Varoga D, Pufe T, Harder J, Schröder MJ, et al. Human beta defensin 3 mediates tissue remodeling processes in articular cartilage by increasing levels of metalloproteinases and reducing levels of their endogenous inhibitors. *Arthritis Rheum* 2005;52:1736-45.
- Abramson BS. Inflammation in osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 2004;70:10-15.
- Hajjaji HE, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Celecoxib has positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritis cartilage. *J Rheumatol* 2003;30:2444-51.
- Chin L, Hunsche E, Balshaw R, Kong SY, Schnitzer TJ. Need for common internal controls when assessing the relative efficacy of pharmacologic agents using a meta-analytic approach: case study of cyclooxygenase 2- selective inhibitors for the treatment of osteoarthritis. *Arthritis Care Research* 2005;53:510-8.
- Lavery S, Sandy JD, Celeste C, Vachon P, et al. Synovial fluid levels and serum pharmacokinetics in a large, animal model following treatment with oral glucosamine at clinically relevant doses. *Arthritis Rheum* 2005;52:181-91.
- Brandt KD, Mazucca SA, Katz BP, Kathleen AL, et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2015-55.

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Iztacala**

2º DIPLOMADO EN NUTRICIÓN
(aprobado por el H. Consejo Técnico)

Del 20 de marzo del 2007 al 6 de mayo del 2008
Duración: 240 horas (valor curricular)
Martes de 9:00 a 14:00 horas

Informes e inscripciones:
Unidad de Seminarios Iztacala. Tel.: 5623-1208, 5623-1339, 5623-1182
Cupo limitado

Responsable académica: ND Nancy C Díaz Torres.

Miositis por cuerpos de inclusión. Caso clínico y revisión de la literatura

Heriberto Augusto Martínez Camacho,* Lilia Hernández Nava**

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias se distinguen por debilidad muscular y un proceso inflamatorio en el músculo esquelético. Los criterios diagnósticos incluyen: debilidad simétrica de los músculos de las áreas escapular y pélvica de la cintura, elevación de las concentraciones séricas de las enzimas del músculo esquelético, hallazgos histológicos característicos en la biopsia del músculo y signos típicos en la electromiografía. Se comunican los datos clínicos e histológicos de un paciente con miositis por cuerpos de inclusión.

Palabras clave: miopatías inflamatorias, miositis por cuerpos de inclusión.

ABSTRACT

Muscular weakness and an inflammatory process in the skeletal muscle characterize inflammatory myopathy. Diagnostic criteria include symmetrical weakness of the muscles of the escapular and pelvic waist, increase of the seric enzymes concentrations of the skeletal muscle, characteristic histological findings in the muscle biopsy and in electromyography. We communicate the clinical and histological data of a patient with myositis by inclusion bodies.

Keywords: inflammatory myopathy, myositis by inclusion bodies.

Se comunica el caso de un hombre de 40 años de edad, casado, de oficio agricultor. Entre sus antecedentes se encontró que su padre era diabético y un primo en primer grado tenía polimiositis. Refirió tabaquismo y alcoholismo—sin llegar a la embriaguez—ocasionales. Su alimentación era adecuada en cantidad y calidad. No reconoció tener padecimientos alérgicos, intervenciones quirúrgicas previas, transfusiones, diabetes mellitus o hipertensión arterial. En los dos meses anteriores al inicio de los síntomas no tomó ningún medicamento.

Acudió a consulta el 14 de febrero del 2005 debido a un padecimiento que tenía 30 días de evolución, caracterizado por dolor y debilidad muscular en los miembros, que al inicio le permitía realizar sus actividades normales y que progresivamente le dificultó

caminar y tomar objetos. Poco después tenía problemas para articular palabras. Por tal motivo, y durante los 30 días previos a su ingreso, acudió con diferentes médicos que le prescribieron tratamientos no especificados por el paciente, sin que obtuviera mejoría alguna. Al contrario, la debilidad muscular aumentó, así como el dolor en las extremidades inferiores y superiores, que pasó de moderado a intenso, continuo, sin ritmo ni periodicidad, y se incrementaba con los movimientos y disminuía con reposo y analgésicos. No se hallaron factores concomitantes.

Los datos de la exploración física fueron: talla 1.58 m, peso 60 kg, pulso 67 por minuto, temperatura 37°C, respiraciones 29 por minuto, tensión arterial 120/80. Edad aparente similar a la cronológica, coloración pálida +, mucosa oral húmeda; en decúbito dorsal se observaba disártrico. El cuello no mostraba ingurgitación yugular ni adenopatías, aunque era difícil mantenerlo erguido. No utilizaba los músculos accesorios de la respiración; la amplexión y la amplexación se notaban menoscabadas. Las vibraciones vocales eran normales, con un murmullo vesicular disminuido en ambas bases, sin estertores; se escuchaban ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos. El abdomen era de características normales, blando, depresible, sin visceromegalias ni zonas dolorosas, con peristalsis. Las

* Médico adscrito al servicio de medicina interna, Hospital General Vasco de Quiroga, ISSSTE, Morelia, Michoacán. Profesor de patología del aparato cardiovascular y clínica propeuéutica en la Facultad de Medicina Dr. Ignacio Chávez, UMSNH.

** Anatomopatóloga adscrita al servicio de anatomía patológica, Hospital General Vasco de Quiroga, ISSSTE, Morelia, Michoacán.

Recibido: agosto, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

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

extremidades superiores e inferiores eran hipotróficas, con fuerza muscular I/VI, reflejos osteotendinosos, pulsos periféricos normales, llenado capilar de 2", temperatura normal, sin eritema periungueal ni telangiectasias.

Los resultados de los estudios de laboratorio a su ingreso fueron: velocidad de sedimentación 33 mm/h, hemoglobina 14.5, hematócrito 46.6, eritrocitos 5'000,000/mm³, volumen corpuscular medio 93.3, concentración media de hemoglobina 31.1%, leucocitos 7,700/mm³, segmentados 81% (6237), bandas 3% (231), linfocitos 16% (1232), eosinófilos, basófilos y monolitos 0%; glucosa 95 mg/100 mL, urea 28.7 mg/100 mL, nitrógeno ureico 13.4 mg/100 mL, creatinina 0.8 mg/100 mL, sodio 146 mEq/L, potasio 4.6 mEq/L, calcio 10 mEq/L, triglicéridos 150 mg/100 mL, colesterol total 180 mg/100 mL, colesterol HDL 32 mg/100 mL, colesterol LDL 90 mg/100 mL, colesterol VLDL 20 mg/100 mL; factor reumatoide negativo; creatinina cinasa 2,825 U/L (normal de 24 a 195 U/L); aldolasa 98 U/L (normal hasta 7.6 U/L); aspartatoaminotransferasa 248 U/L; alaninoaminotransferasa 190 U/L; deshidrogenasa láctica 422 U/L. El examen general de orina no reportó alteraciones.

La telerradiografía de tórax fue normal. Los anticuerpos antinucleares y la antirribonucleoproteína fueron negativos. Las pruebas de función tiroidea no indicaban anomalías.

En cuanto a la electromiografía realizada un día después de su ingreso, en el estudio de bíceps braquial se registraron potenciales de acción de la unidad motora polifásicos de duración corta, así como ondas positivas y potenciales de fibrilación. En el vasto externo se observó una población mixta de potenciales de acción de la unidad motora (potencial de duración corta y amplitud baja alternando con potenciales de acción de la unidad motora polifásicos de duración excesiva).

Con el diagnóstico clínico de polimiositis apoyado por los estudios de laboratorio y la electromiografía, se ministraron tres pulsos de un gramo de metilprednisolona (uno diario), con lo que se obtuvo mejoría clínica manifestada por la desaparición casi completa del dolor y la recuperación de la fuerza muscular hasta III/VI, además de la disminución de la creatina-fosfoquinasa a 1,494 U/L determinada el día 20 de febrero

del mismo año. Al día siguiente se le dio de alta y se le prescribió un tratamiento con prednisona en dosis de 100 mg vía oral diariamente.

El paciente acudió a revisión el día 2 de marzo y refirió que el dolor había remitido, si bien no recuperó totalmente la fuerza muscular y las cifras de creatina-fosfoquinasa se mantenían superiores a 1,000 U/L y las de aldolasa a 65 U/L, por lo que, ante la falta de respuesta al tratamiento, se realizó una biopsia de músculo que determinó miositis por cuerpos de inclusión (figuras 1 a la 4).

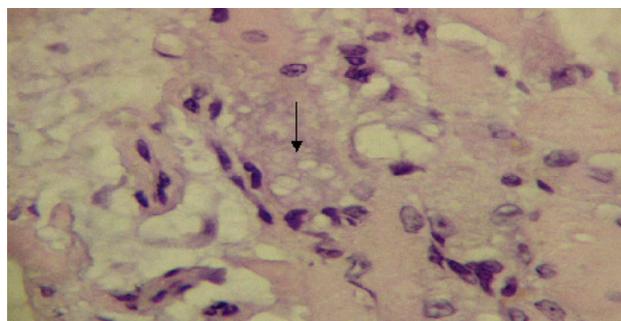


Figura 1. Imagen histológica de miofibrilla necrótica multivacuolada, con nula respuesta inflamatoria, y cuerpos de inclusión (flecha).

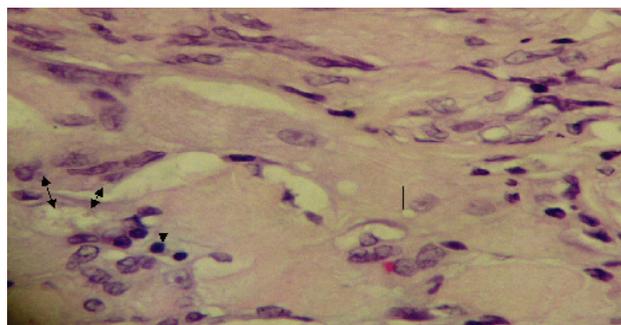


Figura 2. Se observan las vacuolas intracitoplásmicas endomociales, paranucleares y aisladas (líneas) y escasos linfocitos en las miofibrillas necróticas (flechas) y en los cuerpos basófilos periféricos de las vacuolas intracitoplásmicas (doble flecha).

Con base en este diagnóstico, se redujo la prescripción de prednisona a 50 mg/día y se agregó ciclofosfamida en la misma dosis. A los siete días, las cifras de enzimas musculares disminuyeron y paulatinamente el paciente recuperó la fuerza muscular, razón por la cual se disminuyó de manera gradual la dosis de prednisona hasta suprimirla y se continuó con la ciclofosfamida.

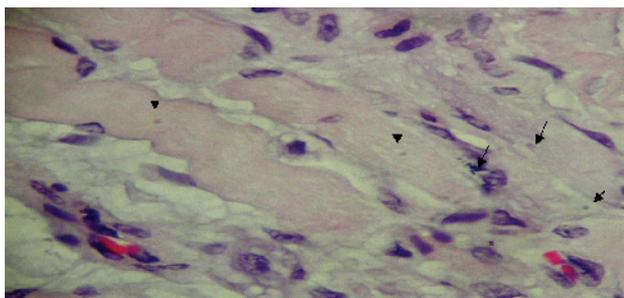


Figura 3. Gránulos basófilos.

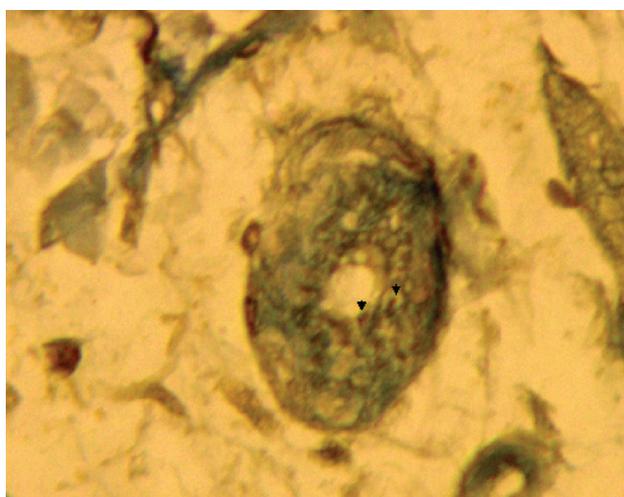


Figura 4. Tinción: tricrómico de Masson.

En la actualidad el paciente permanece asintomático, con las cifras de creatinfosfoquinasa y aldolasa dentro de rangos normales, aunque la ciclofosfamida se sustituyó por metotrexato debido al desabasto del fármaco.

REVISIÓN TEMÁTICA

Miopatías inflamatorias

Las miopatías inflamatorias se distinguen por debilidad muscular y un proceso inflamatorio en el músculo esquelético. Los criterios diagnósticos incluyen debilidad simétrica de los músculos de las áreas escapular y pélvica de la cintura, elevación de las concentraciones séricas de las enzimas del músculo esquelético, hallazgos histológicos característicos en la biopsia de músculo y signos típicos en la electromiografía.¹

Clasificación

Polimiositis

La polimiositis es una enfermedad de inicio insidioso que produce debilidad simétrica de las áreas escapular y pélvica de la cintura. A menudo afecta los músculos del cuello, la faringe y los respiratorios. En 30 al 50% de los pacientes ocurre daño pulmonar con enfermedad pulmonar intersticial.

Dermatomiositis

La dermatomiositis se distingue por un rash eritematoso violáceo en la cara, el cuello, la parte superior del tórax, las manos y las rodillas. A menudo se observa eritema periungueal y telangiectasias. La debilidad muscular es simétrica y proximal, como en la polimiositis, pero puede ser menos extensa o intensa en este padecimiento.

Miositis con neoplasias malignas

La miositis con neoplasias malignas generalmente se acompaña del rash típico de la dermatomiositis. La frecuencia de polimiositis con neoplasias malignas se incrementa con la edad, aunque es de aproximadamente 20%. Los tipos de neoplasias malignas que se desarrollan dependen de la edad y el sexo, aunque el cáncer ovárico puede estar representado en exceso.

Miositis por cuerpos de inclusión

En la miositis por cuerpos de inclusión la debilidad puede ser distal o proximal, y asimétrica. Es una enfermedad de inicio insidioso que afecta a personas mayores. Su progresión lenta, generalmente inexorable, no responde a tratamiento. A diferencia de otras formas de miositis, esta variante es más común en hombres (60 a 70% de los casos).

Los signos y síntomas de las miopatías se dividen en:

Síntomas

Muy frecuentes: debilidad muscular proximal (por ejemplo, dificultad para levantarse de la silla, subir escaleras, caminar o levantar los brazos por encima de la cabeza).

Menos frecuentes: mialgias, calambres.

Infrecuentes: diplopía, ptosis, disfagia, disartria, debilidad distal (pie caído, debilidad en la mano), fatiga, disnea, dificultad para liberar la prensión.

Signos

Muy frecuentes: debilidad de la cintura, de los flexores del cuello y del tronco, marcha de ánade.

Menos frecuentes: sensibilidad dolorosa del músculo a la palpación.

Infrecuentes: debilidad en la musculatura extraocular, en el paladar, la lengua o ambos, en los músculos del antebrazo e intrínsecos de la mano y del diafragma, miotonía tras la prensión o percusión, ptosis, voz nasal y pie caído.

La debilidad distal sólo se observa como característica prominente en algunas miopatías, como la distrofia miotónica, la facioescapulohumeral, las distales y la de cinturas 2G, la miositis con cuerpos de inclusión, las miopatías congénitas y la miofibrilar. A menudo la miositis por cuerpos de inclusión y la distrofia facioescapulohumeral también muestran una cierta asimetría.²

Auxiliares de diagnóstico

Laboratorio

La prueba analítica más útil para identificar pacientes con posible miopatía es la concentración sérica de creatinfosfoquinasa; es más específica del músculo que la aldolasa sérica, que habitualmente no vale la pena determinar.² La creatinfosfoquinasa suele estar elevada en los casos de necrosis muscular o rotura de la membrana de las fibras musculares; por lo tanto, la mayor parte de los pacientes con miopatías inflamatorias y con distrofias musculares de carácter activo muestran un incremento en la concentración de creatinfosfoquinasa. Es importante considerar que las concentraciones pueden ser normales en 3 a 36% de los pacientes con miopatías inflamatorias, especialmente después de que han recibido tratamiento e incluso aunque la enfermedad permanezca activa. Por el contrario, algunos pacientes con distrofia muscular son asintomáticos a pesar de tener altas concentraciones de creatina-fosfoquinasa.³

Electromiografía

La exploración electromiográfica con electrodos de aguja es el componente más importante del estudio electrodiagnóstico en los casos de miopatía; sus cuatro elementos consisten en la evaluación de: 1) la actividad de inserción; 2) la actividad espontánea; 3) la mor-

fología del potencial de acción de la unidad motora (PAUM) y 4) el reclutamiento.⁴ Los dos primeros se determinan con el músculo en reposo. La sesión de las fibras musculares secundaria al movimiento de los electrodos de aguja da lugar a una breve descarga eléctrica de actividad de inserción. Ésta puede mantenerse excesivamente si el músculo está desconectado de la terminal nerviosa motora; también se prolonga en algunas enfermedades por la alteración de canales, como los trastornos miotónicos.^{2,4}

Excepto en la placa motora terminal, la actividad espontánea es patológica y se debe a la generación de potenciales de acción a partir de fibras musculares aisladas que han perdido su inervación (por causas estructurales o metabólicas). Por lo general, se observa en forma de ondas positivas y de potenciales de fibrilación. Los potenciales de fibrilación ocurren en las enfermedades con denervación y miopáticas. Las miopatías en las que suelen aparecer tienden a poseer componentes necrotizante, inflamatorio o ambos, de mayor intensidad.¹ En los procesos miopáticos, la duración del potencial de acción de la unidad motora (PAUM) es inferior a la que se observa en los músculos normales por la pérdida estructural o funcional de fibras musculares en una unidad motora. Por la misma razón, la amplitud también puede ser menor que la que hay en el músculo normal. Debido a una pérdida del sincronismo en la despolarización, los PAUM suelen ser polifásicos. En las miopatías de carácter crónico, como la miositis por cuerpos de inclusión y la polimiositis crónica, se pueden observar PAUM de duración prolongada. Éstos son más característicos tras la reinervación, aunque también pueden deberse a la pérdida de sincronización de potenciales aislados en la unidad motora, quizá por la degeneración de fibras musculares.^{2,5} Ninguno de estos hallazgos es específico de las miopatías, pero pueden tener cierto valor de definición cuando se acompañan de reclutamiento temprano.

Hallazgos histológicos

El hallazgo diagnóstico de la miositis por cuerpos de inclusión son las vacuolas bien delimitadas dentro de los miocitos; pueden estar vacías o contener material amiloide. En ocasiones se observan en la periferia gránulos basófilos y depósitos difusos amiloides que se tiñen con rojo congo.

Por medio del microscopio electrónico se aprecian inclusiones filamentosas tubulares, en el núcleo y el citoplasma, compuestas por B amiloide y proteína tau hiperfosforilada.

A diferencia de la dermatomiositis y de otras miositis inflamatorias, en la causada por cuerpos de inclusión la afectación vascular es leve y cuando ocurre algún daño, éste es perivasculoso. El infiltrado inflamatorio es, sobre todo, endomysial, linfocítico, en fibras no necróticas; suele ser escaso o moderado. La población linfocítica está compuesta principalmente por linfocitos T, con poca o nula cantidad de linfocitos B. También se distinguen grupos de miofibrillas atroficas escasas, con hipertrofia secundaria de las fibrillas cercanas.⁶⁻⁹

Miositis con otras enfermedades reumáticas

La miositis puede aparecer en la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y el síndrome de Sjögren. Es menos frecuente en la artritis reumatoide, la enfermedad de Still de inicio en el adulto, la granulomatosis de Wegener y la poliarteritis. La dermatomiositis se ha vinculado con el escleromixedema y la miositis por

cuerpos de inclusión con el lupus eritematoso cutáneo subagudo. La miositis con enfermedad reumática generalmente responde al tratamiento, aunque no sucede así en los sujetos con esclerodermia.

REFERENCIAS

1. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:723-41.
2. Bashir K. *Clínicas Neurológicas de Norteamérica* 2002;2: 587-604.
3. Carbone I. Mutations in the AV3 gene causes partial caveolin-3 deficiency and hyperkinesia. *Neurology* 2000;54:1373-6.
4. Daube JR. Needle examination in clinical electromyography. *Muscle Nerve* 1991;14:685-700.
5. Uncini A, Lange DJ, Lovelace RE, Solomon M, Hays AP. Long-duration polyphasic motor unit potentials in myopathies: a quantitative study with pathological correlation. *Muscle Nerve* 1990;13:263-7.
6. Wortmann RL, DiMauro S. Differentiating idiopathic inflammatory myopathies from metabolic myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28:759-78.
7. Kummur V, Abbas AK, Nelson F. *Patología estructural y funcional.* Robbins y Cotran, editors. 7ª ed. Madrid: Elsevier, 2005;pp:1346-7.
8. Rosai J, Ackermans LV. *Surgical pathology.* 9ª ed. Madrid: Elsevier, 2004;pp:2667-9.
9. Ana L, Basqueira, Caeiro. Miositis por cuerpos de inclusión, presentación de cuatro casos. *Medicina (B Aires)* 2002;62:37-40.

Toma de decisiones en la práctica médica

624 pág. 12.5 x 17.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005.

ISBN 84-486-0248-X

AUTOR: DIEZ JARILLA, J. L. Profesor Titular de Medicina, Universidad de Oviedo, Hospital Central de Asturias.

La decisión diagnóstica es uno de los elementos de la clínica que requiere de toda la capacidad y conocimiento médico; es el momento crucial y por ello, requiere de todas las herramientas y elementos para poder realizar un diagnóstico acertado. Sin embargo, durante la consulta o en el hospital es difícil tener información expedita y de calidad que oriente la decisión diagnóstica porque el tiempo de atención es poco. Es así que cubriendo esta necesidad surge **Toma de decisiones en la práctica médica**, un manual dirigido a los internistas, médicos de atención primaria y residentes en formación que buscan una orientación rápida, simplificada y permanentemente actualizada para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en los problemas de salud más comunes.

Integra de forma unitaria un texto sencillo de desarrollo clínico y en etapas, que sirve como aclaración a un algoritmo final que se puede revisar rápidamente con el conocimiento cubierto. Contiene cerca de 100 temas con los problemas de salud más habituales en la clínica diaria, escritos por especialistas de cada una de las materias que aborda, así como una clave de enlace a una web en donde se facilitarán durante un año actualizaciones de los temas y bibliografía.

Un libro con grandes ventajas que le permitirá realizar la clínica de una forma rápida y actualizada acorde a los nuevos tiempos.



Esporotricosis sistémica: comunicación de un caso y revisión bibliográfica

Ignacio Chávez Fuentes,* Javier de la Cabada Bauche,* Elia E. Uribe Jiménez,** Héctor J. Gómez Salcedo,*** J. Félix Velasco Rodríguez,**** Jaime Arias Amaral¹

RESUMEN

La esporotricosis es una enfermedad cutánea producida por *Sporothrix schenckii*. Cuando infecta al humano pueden aparecer diversos síndromes clínicos y manifestarse en sus dos variedades: cutánea y extracutánea; esta última se distingue por afección articular, pulmonar y diseminada. Se comunica el caso de una mujer de 78 años de edad con esporotricosis sistémica. Acudió al servicio médico con antecedentes de disnea progresiva, tos productiva, fiebre de tres semanas de evolución y lesiones dérmicas.

Palabras clave: *Sporothrix schenckii*, esporotricosis diseminada, micosis cutánea, diagnóstico.

ABSTRACT

Sporothrix schenckii is a dimorphic fungi, that infects humans and it presents in a variety of clinical syndromes which can be grouped in two forms: cutaneous and extracutaneous, including affection in articular, pulmonary and disseminated form. We report the case of a 78 year-old female patient, with systemic sporotrichosis, who was admitted to the hospital because of progressive dyspnea, productive cough, fever and cutaneous lesions.

Key words: *Sporothrix schenckii*, disseminated extracutaneous sporotrichosis, cutaneous mycosis, diagnosis.

En 1898, Benjamín Schenk la describió por primera vez como un "absceso subcutáneo refractario, producido por un hongo, quizás relacionado con *Sporotricha*". Dos años después, Hektoen y Perkins lo denominaron *S. schenckii*.^{1,2}

Este hongo es de distribución mundial, pero es más frecuente en Asia, África, Oceanía y América. En el Continente Americano, Brasil, los países de Centroamérica, Colombia y México son las naciones con mayor incidencia de esta micosis.^{3,4}

La esporotricosis linfocutánea es la variedad clínica más frecuente (75% de los casos) y en México, los rangos varían de 68.9 a 82%.⁴⁻⁶

La forma diseminada o sistémica es rara. Por lo general, la padecen los pacientes con algún grado de inmunosupresión.⁷

COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 78 años de edad que acudió con antecedentes de disnea progresiva, tos productiva y fiebre no cuantificada de tres semanas de evolución.

Se diagnosticó con lepra lepromatosa 40 años antes, recibió tratamiento hasta hace 10 años con respuesta satisfactoria. En los últimos tres años se prescribieron glucocorticoides y talidomida por probables "reacciones leprosas".

Hipertensa en tratamiento, colocación de prótesis de cadera derecha 30 años antes.

Caída de su propia altura hacía tres años, excoriación del labio superior que evolucionó a la formación de un nódulo cubierto por costra serohemática y aparición de lesiones similares en la cara, el tronco y los brazos.

Se hospitalizó tres semanas previas por neumonía; estuvo en tratamiento con antimicrobianos sin mostrar mejoría.

Tensión arteria: 196/110 mmHg, frecuencia cardiaca: 120 por minuto, frecuencia respiratoria: 24 por minuto y temperatura de 37.0°C.

* Residentes de la especialidad de Medicina Interna.

** Dermatóloga adscrita a la División de Medicina Interna

*** Jefe del Servicio de Urgencias.

**** Jefe de la División de Medicina Interna.

¹ Adscrito de la División de Medicina Interna, División de Medicina Interna, Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud, Jalisco.

Correspondencia: Dr. Héctor J. Gómez Salcedo. Zoquipan 1050, colonia Seattle, Zapopan, Jalisco. Tel.: (33) 3633-4950 ext. 1009, 1011. Fax: (33) 3833-3592.

E-mail: jg_lester@yahoo.com.mx, jcabada77@gmail.com

Recibido: agosto, 2006. Aceptado: noviembre, 2006.

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

A la exploración física se observó palidez tegumentaria, distensión yugular grado III, reflujo hepatoyugular, sin adenopatías, hipoventilación y estertores finos en ambos campos pulmonares, precordio arritmico, abdomen con edema en la pared (doloroso a la palpación en hipocondrio y flanco derecho), sin visceromegalias, extremidades superiores con dificultad para realizar maniobras de pinza y puño, rodillas con edema, eritema e incremento de la temperatura y dolor al movimiento, acortamiento de las falanges distales del pie izquierdo, edema de ambas piernas y pulsos periféricos disminuidos.

En la piel se detectaron pústulas, nódulos, placas eritematosas y escamosas diseminadas en la cara, el tronco y los brazos (figuras 1 y 2).



Figura 1. Pústulas, nódulos y placas eritematoescamosas que varían de 0.5 a 3 cm de diámetro en la cara.



Figura 2. Se observan lesiones, nódulos y placas eritematoescamosas en el tórax.

Se obtuvieron muestras de las lesiones de la cara, material de broncoscopia y líquido sinovial de ambas rodillas. Los resultados obtenidos con la tinción de PAS demostraron levaduras 1 x campo (figura 3), las tinciones de Gram y de Ziehl Neelsen fueron negativas, en los cultivos micológicos se aisló *S. schenckii*.

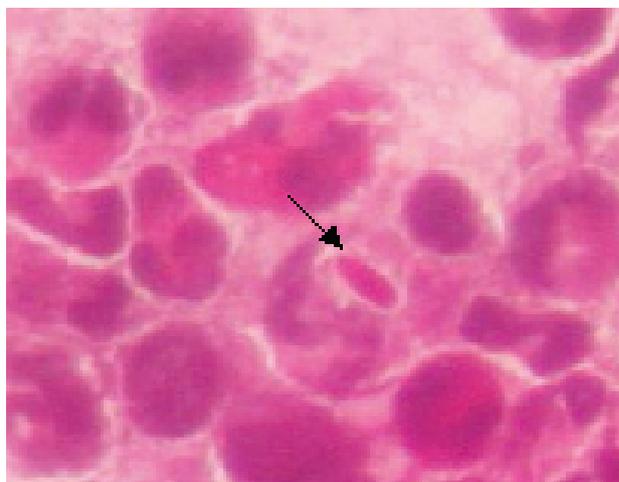


Figura 3. Levadura PAS positiva en forma de "puro" dentro del macrófago.

Se diagnosticó esporotricosis diseminada, síndrome de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. Se inició el tratamiento con furosemda, digoxina y anfotericina B. La paciente mostró mejoría de las lesiones dérmicas; sin embargo, tuvo complicaciones en la función respiratoria, progresó a insuficiencia orgánica múltiple y falleció.

DISCUSIÓN

La esporotricosis, considerada enfermedad ocupacional,⁸ es una de las micosis cutáneas y subcutáneas más frecuentes ocasionada por *Sporothrix schenckii*. Afecta la piel y los conductos linfáticos; es raro que se disemine a otros órganos como los huesos, músculos, pulmones, senos paranasales, ojos, conducto gastrointestinal, hígado, bazo, páncreas, tiroides y sistema nervioso central.¹

Sporothrix schenckii es un hongo dimorfo de 3 a 5 μm que tiene dos fases de crecimiento: la parasitaria o tisular, en la que se observan levaduras en forma redonda u ovalada "cigarro o puro" (figura 3) o cuerpos asteroides (Splendore Heoppli); y la fase micelar

o saprofita caracterizada por filamentos delgados, septados y conidias con su peculiar agrupación.⁴

La infección ocurre por implantación del hongo dentro de la piel, por medio de traumatismos, heridas o daño tisular (espinas, navajas, picaduras de insecto, rasguños o mordidas de gatos, perros, armadillos o roedores)⁸ y con frecuencia se relaciona con linfangitis. Es raro que la inhalación de conidias ocasione infección pulmonar.

Los factores determinantes para padecer la enfermedad son: tamaño del inóculo, respuesta inmunitaria del huésped, profundidad del traumatismo y tolerancia térmica del agente causal.⁹

Sus formas de clasificación clínica son: esporotricosis cutánea linfangítica y esporotricosis cutánea fija; esporotricosis diseminada, limitada a la piel y extracutánea o sistémica.^{10,11}

Esporotricosis cutánea

Linfangítica

Inicia con una pápula indurada que aparece de siete a 30 días después de la inoculación; se forma un nódulo subcutáneo que progresa a absceso y se ulcera; es concomitante con adenopatía regional y nódulos a lo largo de los vasos linfáticos. Los pacientes no manifiestan síntomas sistémicos.⁹

Fija

Se distingue por placas verrucosas induradas, ocasionalmente úlceras, se localizan con mayor



Figura 4. Erosiones osteolíticas en ambas rodillas.

frecuencia en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades.⁹

Esporotricosis diseminada

Limitada a la piel

No daña las estructuras internas, su aparición ocurre por diseminación hematogena o autoinoculación simultánea a uno o varios sitios de la piel.^{10,11}

Sistémica

Los signos y síntomas clínicos, con la diseminación hematogena del sitio de inoculación primaria, son: fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de peso, dolor y deformidad articular. Se relaciona con estados de inmunodeficiencia del huésped, como desnutrición, cáncer, sarcoidosis, diabetes, alcoholismo, terapia inmunosupresora, SIDA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras.^{4,9,12}

La afectación ósea es la más común, suele ser destructiva y vincularse con lesiones osteolíticas (figura 4), periostitis, tenosinovitis, síndrome del túnel del carpo, artritis mono o poliarticular (rodillas, muñecas y codos).¹

La forma pulmonar implica dos patrones de hallazgos radiográficos: cavitación crónica y adenopatías primarias traqueobronquiales e hiliares⁴ (figura 5).

El diagnóstico diferencial de la esporotricosis diseminada (lesiones cutáneas, articulares y pulmo-

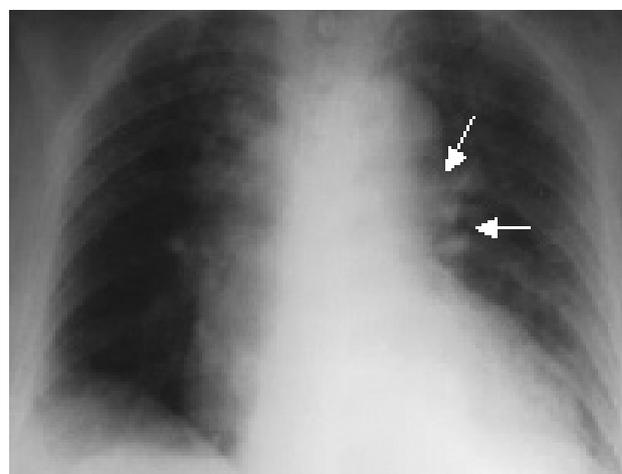


Figura 5. Radiografía de tórax que muestra adenopatías parahiliares.

nares) debe hacerse con: tuberculosis, micobacteriosis atípicas, lepra, leishmaniasis, coccidioidomicosis, blastomicosis, nocardiosis y sífilis.^{3,9,11,13,14}

En esta paciente, el principal diagnóstico diferencial fue un estado reaccional tipo II (eritema nodoso leproso), el cual ocurre en 50% de los casos con lepra lepromatosa y lepromatosa dimorfa; es mediado por complejos inmunitarios y suele acompañarse de fiebre, malestar general, mialgias, artralgias y la aparición de nódulos.^{15,16}

En 77% de los pacientes con lepra lepromatosa se han reportado alteraciones reumatológicas, principalmente poliarticulares y simétricas.¹⁶

El tratamiento de la esporotricosis depende de la forma de manifestación: la variedad cutánea se trata con yoduro de potasio, la linfocutánea, osteoarticular y los pacientes seronegativos con itraconazol o fluconazol y la forma diseminada con anfotericina B.

Comentario final

El caso clínico de esporotricosis diseminada sistémica que padeció la paciente es poco común. El diagnóstico se integró por los antecedentes de traumatismo, lesiones típicas de evolución crónica, afectación de grandes articulaciones, hallazgos de adenopatías hiliares, observación directa de levaduras redondas de forma clásica ("puro") y aislamiento de *S. schenckii* de las lesiones cutáneas, articulares o por broncoscopia. Es rara la forma diseminada o sistémica de la esporotricosis y, por lo general, la manifiestan los pacientes con cierto grado de inmunosupresión. Tal situación pudo ser factor determinante en la paciente, ya que estuvo sometida a tratamiento con glucocorticoides en los últimos tres años.

REFERENCIAS

- Gullberg RM, Quintanilla A, Levin ML, Williams J, Phair JP. Sporotrichosis: recurrent cutaneous articular and central nervous system infection in a renal transplant recipient. *Rev Infect Dis* 1987;9(2):369-75.
- Al-Tawfiki JA, Wools KK. Disseminated sporotrichosis and *Sporothrix schenckii* fungemia as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998;26:1403-6.
- Mayorga-Rodríguez JA, Barba-Rubio J, Muñoz-Estrada VF, Rangel Cortéz A, et al. Esporotricosis en el estado de Jalisco, estudio clínico-epidemiológico (1960-1996). *Dermatol Rev Mex* 1997;41(3):105-8.
- Mayorga J, Tarango MV, Barba RJ. Esporotricosis 100 años después (1898-1998). *Dermatol Rev Mex* 1999;43:22-29.
- Kostman JR, DiNubile MJ. Nodular lymphangitis: a distinctive but often unrecognized syndrome. *Ann Intern Med* 1993;118(11):883-8.
- Tomecki KJ, Steck WD, Hall GS. Subcutaneous mycoses. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(4 part 1):785-90.
- Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003;362:1828-38.
- Amaya TG, Uribe JE, Díaz MA, Covarrubias VA, et al. Esporotricosis cutánea transmitida por mordedura de ratón. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1996;24:87-89.
- De Araujo T, Marques AC, Kerdel F. Sporotrichosis. *Int J Dermatol* 2001;40:737-42.
- Campo Macías P, Arenas R, Texar Pereira A, Abarca Domínguez R, et al. Esporotricosis sistémica mortal. *Dermatol Rev Mex* 1995;39(1):34-36.
- Arenas R. Atlas Dermatología. 3ª ed. México: McGraw Hill, 2004;pp:416-21.
- Strattonm CW, Lichtenstein KA, Lowenstein SR, Phelps DB, Reller LB. Sporotrichosis, tenosynovitis and carpal tunnel syndrome. *Am J Med* 1981;71:161-4.
- Sugar AM, Mattia AR. Case 28-1994-A 51-year old man with nonhealing finger wound and regional lymphadenopathy. *N Engl J Med* 1994;331(3):181-7.
- Ticoras CJ, Schroeter AL, Hornbeck KL. Disseminated ulcerated papules and nodules. *Arch Dermatol* 1996;132:903-8.
- García De La Torre I. Autoimmune phenomena in leprosy, particularly antinuclear antibodies and rheumatoid factor. *J Rheumatol* 1993;20(5):900-3.
- Chávez LM, Gómez V, García De La Torre I. Study of rheumatic manifestations and serologic abnormalities in patients with lepromatous leprosy. *J Rheumatol* 1985;12(4):738-41.