

# Medicina Interna

## de México



# 3

### COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, AC

Consejo Directivo  
2006-2007

#### Presidente

Dr. Alberto Rubio Guerra

#### Vicepresidente

Dr. Heriberto Martínez Camacho

#### Secretario General

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

#### Secretario de Actividades Científicas

Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes

#### Tesorero

Dr. Germán Vargas Ayala

#### Pro-Secretario General

Dr. Víctor de la Garza Estrada

#### Pro-Secretario de Actividades Científicas

Dr. Jorge Aldrete Velasco

#### Pro-Tesorero

Dr. Eloy Medina Ruiz

#### Secretario de Admisión y Filiales

Dr. Efrén R. Fong Mata

#### Pro-Secretario de Admisión y Filiales

Dr. Cipriano Colima Marín

#### Secretario de Comunicación Social

Dr. Juan Antonio Cartagena Sandoval

#### Pro-Secretaria de Comunicación Social

Dra. María Teresa García Flores

#### Editores

Dr. Manuel Ramiro H.

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez

#### Coeditores

Dr. José Halabe Cherem

Dr. Ricardo Juárez Ocaña

#### Consejo Editorial

Dra. Elvira G. Alexanderson Rosas, Dr. C. Raúl Ariza Andraca, Dr. Octavio Curiel Hernández, Dr. Alberto Frati Munari, Dr. Dionicio A. Galarza Delgado, Dr. Antonio González Chávez, Dra. Norma Juárez Díaz González, Dr. David Kerse-nobich, Dr. Alberto Lifshitz, Dr. Joaquín López Bárcena, Dr. Francisco Moreno, Dr. José Sifuentes Osornio, Dr. Jesús Zacarías Villarreal

#### Comité Editorial Internacional

Dr. Jaime Merino (España)

Dr. Daniel Sereni (Francia)

Dr. Alberto Malliani (Italia)

Dr. Christopher Davidson (Inglaterra)

Dr. Enrique Caballero (Estados Unidos)

Dr. Stefan Lindgren (Suecia)

Dr. Jan Willem Felte (Países Bajos)

#### COMISIONES ESPECIALES

##### Planificación

Dr. Ernesto Alcántar Luna

Dr. Heriberto A. Martínez Camacho

##### Asuntos Internacionales

Dr. Joel Rodríguez Saldaña

Dr. Antonio González Chávez

##### Honor

Dr. Francisco Moreno Rodríguez

Dr. Juan Antonio Serafín Anaya

##### Asesoría

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez Ortiz

##### Servicio Social Profesional

Dr. Alfredo Cabrera Rayo

Dr. Carlos Lijszain Sklar

##### Peritos

Dr. Rogelio Navarrete Castro

Dr. Juan José Espinosa Reynoso

##### Educación Médica

Dr. Enrique Romero Romero

Dr. Jaime Camacho Aguilera

##### Ética y Bioética Médica

Dra. María Teresa García Flores

Dr. Bernardo Tanur Tatz

##### Investigación

Dr. José Halabe Cherem

Dr. Haiko Nellen Hummel

##### Gestión de Calidad

Dr. José Antonio García García

Dr. Asiscló de Jesús Villagómez Ortiz

**Fotografía de portada:** Generador electromagnético en un electrodo cilíndrico manual, ampliamente utilizado en el siglo XIX para aliviar el dolor. Museum of Electricity in Life, en la compañía Medtronic, Miniápolis, Minesota, Estados Unidos.

Volumen 23  
mayo-junio, 2007

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

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

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores. Impresa por Blanco y Negro Agencia de Diseño Gráfico, SA de CV. Centeno 625-A, col. Granjas México, CP 08400, México, DF.

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



ÍNDICE

INDEX

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 183 **Colesterol de baja densidad en pacientes con triglicéridos elevados: estudio en una población seleccionada**  
*Héctor García Alcalá, Larisa Estrada Marín, Roberto A. Estrada Gómez, Vanesa Jonguitud Díaz, Israel Parra Ortega*
- 189 **Trombólisis intrarterial en enfermedad cerebrovascular isquémica: experiencia en el Hospital ABC**  
*Carlos Alberto Meraz Soria, Luis Romeo Domínguez Gordillo, Gilberto Camarena Alejo, María del Carmen Irigoyen Maldonado, José Alberto Rojas Jiménez, Carlos Lijtszain Sklar*
- 196 **Tratamiento con insulina en el paciente hospitalizado con diabetes mellitus tipo 2 ¿Única opción?**  
*Héctor Eloy Tamez Pérez, Hugo Gutiérrez Hermosillo, Javier Cedillo Rodríguez, Nishmy Eloisa Mora Torres, Mayra Hernández Coria, María Dolores Gómez de Ossio*
- 200 **Detección de factores de riesgo cardiovascular en una población rural del estado de Michoacán**  
*María Cristina Ferreyra Martínez, José Arturo Maldonado Villalón, Jaime Carranza Madrigal*
- 205 **Perfusión miocárdica anormal y síndrome X cardiaco**  
*Thierry Hernandez Gilsoul, Lilia Castillo Martínez, Arturo Orea Tejeda, Enrique Asensio Lafuente, Dora Corzo León, René Narváez David, Joel Dorantes García, Ángeles Cano García, Iñaki Navarro Castellanos, Luis Sánchez González*

ORIGINAL ARTICLES

- 183 **LDL-cholesterol in patients with elevated triglycerides: selected population study**  
*Héctor García Alcalá, Larisa Estrada Marín, Roberto A. Estrada Gómez, Vanesa Jonguitud Díaz, Israel Parra Ortega*
- 189 **Intra-arterial thrombolysis in acute stroke: Hospital ABC experience**  
*Carlos Alberto Meraz Soria, Luis Romeo Domínguez Gordillo, Gilberto Camarena Alejo, María del Carmen Irigoyen Maldonado, José Alberto Rojas Jiménez, Carlos Lijtszain Sklar*
- 196 **Insulin therapy in hospitalized patients with type II diabetes mellitus. Only option?**  
*Héctor Eloy Tamez Pérez, Hugo Gutiérrez Hermosillo, Javier Cedillo Rodríguez, Nishmy Eloisa Mora Torres, Mayra Hernández Coria, María Dolores Gómez de Ossio*
- 200 **Cardiovascular risk factors detection in a rural population of the state of Michoacan, Mexico**  
*María Cristina Ferreyra Martínez, José Arturo Maldonado Villalón, Jaime Carranza Madrigal*
- 205 **Abnormal myocardial perfusion and cardiac X syndrome**  
*Thierry Hernandez Gilsoul, Lilia Castillo Martínez, Arturo Orea Tejeda, Enrique Asensio Lafuente, Dora Corzo León, René Narváez David, Joel Dorantes García, Ángeles Cano García, Iñaki Navarro Castellanos, Luis Sánchez González*

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 210 **Conducta terapéutica actual para la osteoporosis en la mujer y el hombre**  
*Arturo Zárate, Lourdes Basurto, Marcelino Hernández, Renata Saucedo*
- 217 **Función de los complementos antioxidantes durante el ejercicio**  
*José Gutiérrez Salinas*
- 224 **Trasplante de hígado en pacientes con cirrosis hepática alcohólica**  
*José Gutiérrez Salinas, Leticia Cruz Tovar*
- 229 **Evaluación del estado nutricional del paciente geriátrico**  
*Heriberto Augusto Martínez Camacho, Arnulfo García Mena, José Rogelio González Ramírez Benfield*

REVIEW ARTICLES

- 210 **Conducta terapéutica actual para la osteoporosis en la mujer y el hombre**  
*Arturo Zárate, Lourdes Basurto, Marcelino Hernández, Renata Saucedo*
- 217 **Role of antioxidant supplements during exercise**  
*José Gutiérrez Salinas*
- 224 **Hepatic transplant in patients that suffer alcoholic hepatic cirrhosis**  
*José Gutiérrez Salinas, Leticia Cruz Tovar*
- 229 **Nutritional state evaluation in geriatric patients**  
*Heriberto Augusto Martínez Camacho, Arnulfo García Mena, José Rogelio González Ramírez Benfield*

234	<b>Candidemia en pacientes críticamente enfermos sin neutropenia: lo que el internista debe saber</b> <i>Adrián Camacho-Ortiz, Félix H. Rositas Noriega, Javier Ramos Jiménez</i>	234	<b>Candidemia in critically ill patients without neutropenia: what internist should know</b> <i>Adrián Camacho-Ortiz, Félix H. Rositas Noriega, Javier Ramos Jiménez</i>
	ARTÍCULO DE OPINIÓN		OPINION
240	<b>Disertaciones sobre la medicina basada en evidencias</b> <i>Víctor Hugo Olmedo Canchola, Eugenio Flamand Rodríguez, Manuel Ramiro Hernández</i>	240	<b>Dissertations over evidence based medicine</b> <i>Víctor Hugo Olmedo Canchola, Eugenio Flamand Rodríguez, Manuel Ramiro Hernández</i>
	CASOS CLÍNICOS		CLINICAL CASES
244	<b>Leptospirosis: zoonosis emergente. Informe de un caso</b> <i>Jorge Blas Macedo</i>	244	<b>Leptospirosis: emergent zoonosis. Case report</b> <i>Jorge Blas Macedo</i>
248	<b>Metástasis de adenocarcinoma prostático hacia el tercio distal de la tibia y el pie derechos. Comunicación de un caso atípico</b> <i>Dante Jesús Rivera Zetina, María del Rocío Estrada Hernández, Salvador Peña Mota, Sara Parraguirre Martínez, María Magdalena Reyes Castro, Laura Olivia Estrada Hernández, Lilian Romero Silva, Efrén Rafael Ríos Burgueño</i>	248	<b>Adenocarcinoma of prostate metastases to distal third of leg. Rare case report</b> <i>Dante Jesús Rivera Zetina, María del Estrada Hernández, Salvador Peña Mota, Sara Parraguirre Martínez, María Magdalena Reyes Castro, Laura Olivia Estrada Hernández, Lilian Romero Silva, Efrén Rafael Ríos Burgueño</i>
251	<b>Eritromelalgia. Informe de un caso clínico</b> <i>Lirio López García, Daniel Asz Sigall, Juan Antonio Vázquez Velo, José Fernando Gil García, Roberto Arenas</i>	251	<b>Erythromelalgia. Clinic casre report</b> <i>Lirio López García, Daniel Asz Sigall, Juan Antonio Vázquez Velo, José Fernando Gil García, Roberto Arenas</i>
256	<b>Mucormicosis rinorbital: relación clínico-radiológica, histopatología y tratamiento</b> <i>Teodoro Carrada Bravo</i>	256	<b>Rhino-ocular mucormycosis: clinical-radiological association, histopathology and treatment</b> <i>Teodoro Carrada Bravo</i>
261	CARTA AL EDITOR <i>Guillermo J. Ruiz-Argüelles</i>	261	LETTER TO THE EDITOR <i>Guillermo J. Ruiz-Argüelles</i>
262	RINCÓN DEL INTERNISTA <b>Santos, hechiceros y curanderos</b> <i>Víctor Hugo Córdova Pluma</i>	262	THE INTERNIST'S CORNER <b>Saints, wizards and healers</b> <i>Víctor Hugo Córdova Pluma</i>

## Colesterol de baja densidad en pacientes con triglicéridos elevados: estudio en una población seleccionada

Héctor García Alcalá,\* Larisa Estrada Marín,\*\* Roberto A. Estrada Gómez,\*\* Vanesa Jonguitud Díaz,\*\* Israel Parra Ortega\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** desde su descripción se sabe que la fórmula de Friedewald, método empleado para calcular el colesterol en lipoproteínas de baja densidad, es inexacta si los triglicéridos séricos están por arriba de 400 mg/dL; además, es inadecuada si los triglicéridos superan 200 mg/dL.

**Objetivo:** describir la frecuencia en la cual el colesterol en lipoproteínas de baja densidad se calcula cuando existen concentraciones de triglicéridos superiores a 200 mg/dL.

**Pacientes y métodos:** se analizaron 355 pacientes, 190 mujeres (53.5%) y 165 hombres (46.5%), que acudieron a los Laboratorios Clínicos de Puebla a realizarse curva de tolerancia a la glucosa con carga de 75 g de glucosa anhidra, colesterol de distintas densidades y triglicéridos. Se calculó la concentración de lipoproteínas de baja densidad por la fórmula de Friedewald.

**Resultados:** el diagnóstico hecho con la glucosa basal (criterios de la American Diabetes Association) fue: 138 pacientes (38.9%) normales, 166 (46.8%) con glucosa alterada en ayuno y 51 (14.3%) con diabetes. En cuanto al diagnóstico establecido por el valor de la glucosa a las dos horas (criterios de la Organización Mundial de la Salud), el resultado fue: 219 (61.7%) de los pacientes fueron normales, 70 (19.7%) fueron intolerantes a la glucosa y 66 (18.6%) fueron diabéticos. En el diagnóstico final se encontraron: 123 (34.6%) normales, 93 (26.2%) con glucosa alterada en ayuno, 62 (17.5%) intolerantes a la glucosa y 77 (21.7%) diabéticos. El cálculo de colesterol en lipoproteínas de baja densidad por la fórmula de Friedewald se realizó adecuadamente en 238 (67%) pacientes con concentraciones de triglicéridos menores a 200 mg/dL, 90 (25.4%) pacientes tuvieron triglicéridos entre 200 y 400 mg/dL y 27 (7.6%) tuvieron concentraciones de triglicéridos mayores a 400 mg/dL. En cuanto a los 77 pacientes con diagnóstico de diabetes, 49 de ellos (63.6%) tuvieron colesterol en lipoproteínas de baja densidad con concentración de triglicéridos menor a 200 mg/dL, la concentración de triglicéridos entre 200 y 400 mg/dL se dio en 22 (28.6%), y fue mayor a 400 mg/dL en 6 (7.8%).

**Conclusiones:** si no consideramos la concentración de triglicéridos menor a 200 mg/dL como punto de corte para el cálculo del colesterol en lipoproteínas de baja densidad por fórmula tradicional, estaremos proporcionando valores falsos de esos lípidos en casi 40% de la población. Es necesario un cambio en la forma de calcular el colesterol en lipoproteínas de baja densidad para pacientes con un valor de triglicéridos mayor a 200 mg/dL.

**Palabras clave:** Friedewald, colesterol en lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos, diabetes.

### ABSTRACT

**Background:** Since its description, it is known that Friedewald's formula, method used to calculate LDL-cholesterol, is inaccurate if triglycerides are over 400 mg/dL and inadequate if triglycerides are over 200 mg/dL.

**Objective:** To describe the frequency in which LDL-cholesterol is obtained when levels of triglycerides are over 200 mg/dL.

**Patients and methods:** There were analyzed 355 patients, 190 (53.5%) female and 165 (46.5%) male. They came to Laboratorios Clínicos de Puebla to obtain glucose's curve of tolerance with 75 g glucose load, different densities cholesterol and triglycerides. Value of LDL-cholesterol level was calculated by Friedewald's formula.

**Results:** Blood sugar diagnosis (American Diabetes Association criteria) was normal in 139 (38.9%) patients, had abnormal fasting glucose in 166 (46.8%) and 51 (14.3%) had diabetes. Glucose after two hours diagnosis (WHO criteria) was normal in 219 (61.7%) patients, intolerant to glucose in 70 (19.7%) and with diabetes in 66 (18.6%). Final diagnosis informs that glucose was normal in 123 (34.6%) patients, 93 (26.2%) had upset fasting glucose, 62 (17.5%) were intolerant to glucose and 77 (21.7%) had diabetes. LDL-cholesterol measured by Friedewald's formula was right in 238 (67%) patients, with less than 200 mg/dL triglycerides; 90 patients (25.4%) had triglycerides between 200-400 mg/dL, and 27 (7.6%) had more than 400 mg/dL. Among the 77 patients with diabetes diagnosis, 49 (63.6%) had LDL-cholesterol with less than 200 mg/dL triglycerides level, 22 (28.6%) had triglycerides between 200-400 mg/dL and 6 (7.8%) had more than 400 mg/dL.

**Conclusions:** If 200 mg/dL level of triglycerides is not the cutoff point value for LDL-cholesterol calculation, by traditional formula, almost 40% of population will have false LDL values. We need to change the way we measure LDL-cholesterol to patients with triglycerides level higher than 200 mg/dL.

**Key words:** Friedewald, LDL-cholesterol, triglycerides, diabetes.

**E**l vínculo entre la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular fue reconocido en el más reciente panel de tratamiento del adulto del *National Cholesterol Education Program*, donde la diabetes tipo 2 es considerada factor de riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular equivalente a enfermedad coronaria.<sup>1-4</sup>

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen alta prevalencia de anomalías de los lípidos,<sup>5</sup> que contribuyen a adquirir enfermedad cardiovascular, principalmente por disminución en las concentraciones plasmáticas de colesterol de alta densidad y por el incremento de la secreción hepática de partículas ricas en triglicéridos como el colesterol de muy baja densidad, lo cual es de importancia central en el comportamiento fisiopatológico de las dislipidemias.<sup>6-8</sup> De acuerdo con informes de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas del 2003, más de 50% de los pacientes con diabetes son portadores de dicha anomalía.

La mayor parte de las lipoproteínas que contienen la apolipoproteína-B son potencialmente aterogénicas en la diabetes tipo 2. Cada día más autores<sup>9-11</sup> sugieren el empleo del parámetro conocido como "colesterol de no alta densidad", que se obtiene cuando al colesterol total se le resta el colesterol en lipoproteínas de alta densidad.<sup>9</sup>

El colesterol en lipoproteínas de no alta densidad demostró ser mejor marcador de daño cardiovascular que el colesterol en lipoproteínas de baja densidad.<sup>11</sup>

Un incremento en las concentraciones de colesterol en lipoproteínas de no alta densidad corresponde a un aumento del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular.<sup>12</sup>

Para superar la inexactitud de la fórmula de Friedewald<sup>13-20</sup> en el cálculo de lipoproteínas de baja

densidad cuando los triglicéridos están elevados, la medición del colesterol en lipoproteínas de no alta densidad puede ser más confiable para el cuidado de los pacientes.<sup>1,9</sup>

Con este parámetro se asume que todo el colesterol que no es transportado en las lipoproteínas de alta densidad es potencialmente aterogénico, lo cual es muy probable en la diabetes.<sup>1,5,9,11</sup>

Desde su descripción se conoce que la fórmula de Friedewald, método empleado para estimar el colesterol en lipoproteínas de baja densidad, es inexacta si los triglicéridos séricos están por arriba de 400 mg/dL,<sup>13-22</sup> sin embargo, se ha demostrado que la exactitud del método es inadecuada al tener cifras de triglicéridos por arriba de 200 mg/dL.<sup>21-24</sup>

Debido a la relativa cercanía entre las metas de tratamiento,<sup>1,2,5</sup> pequeños errores en la estimación del colesterol en lipoproteínas de baja densidad provocan la inadecuada prescripción de fármacos.<sup>1</sup> Los objetivos de este estudio son: 1) conocer la frecuencia de casos en los que no se puede calcular el colesterol en lipoproteínas de baja densidad con valores de triglicéridos mayores a 400 mg/dL, 2) describir la frecuencia en la cual el colesterol en lipoproteínas de baja densidad no se calcula adecuadamente en pacientes con triglicéridos por arriba de 200 mg/dL, y 3) estudiar la frecuencia en que no se calculan las lipoproteínas de baja densidad en forma adecuada de acuerdo con la concentración de glucosa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó análisis retrospectivo y observacional en los Laboratorios Clínicos de Puebla a 355 pacientes, 190 mujeres y 165 hombres, que acudieron a realizarse las determinaciones de colesterol para distintas densidades, triglicéridos, glucosa basal y dos horas posprandial con carga de 75 g de glucosa anhidra.

### Métodos analíticos

Para medir la glucosa, el colesterol de distintas densidades y los triglicéridos se utilizó equipo Dimension Dade Behring®.

Para la prueba de tolerancia a la glucosa se obtuvo muestra basal del paciente tras ocho horas de

\* Facultad de Medicina, UPAEP, Puebla, México.

\*\* Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

Correspondencia: Q.C. Israel Parra Ortega. Laboratorios Clínicos de Puebla. Boulevard Díaz Ordaz número 808, colonia Anzures, Puebla, Pue. Tel.: (222) 2438100. Fax: (222) 2438428.

E-mail: i\_parra29@hotmail.com

Recibido: noviembre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

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

ayuno; se administró por vía oral carga de 75 gramos de glucosa anhidra y a las dos horas se tomó nueva muestra.

La concentración de lipoproteínas de baja densidad se calculó mediante la fórmula de Friedewald, de la siguiente manera:<sup>13</sup>

$$C\text{-LDL} = \text{colesterol total} - \text{colesterol HDL} - (\text{TG}/5)$$

Utilizando una fórmula alternativa<sup>1,9</sup> basada en el colesterol en lipoproteínas de no alta densidad, la concentración de colesterol en lipoproteínas de baja densidad se obtuvo con esta fórmula:

$$\text{Colesterol no HDL} = \text{Colesterol total} - \text{HDL},$$

donde C-LDL = no HDL - 30

Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud y de la American Diabetes Association.<sup>5</sup>

- Grupo 1. Normales (glucosa basal menor de 100 mg/dL y 2 horas poscarga menor de 140 mg/dL).
- Grupo 2. Glucosa alterada en ayunas. Pacientes con glucosa en ayuno mayor o igual a 10 y menor de 126 mg/dL y dos horas poscarga menor de 140 mg/dL.
- Grupo 3. Intolerancia a la glucosa. Pacientes con glucosa a las dos horas poscarga mayor o igual a 140 mg/dL y menor de 200 mg/dL.
- Grupo 4. Diabetes. Pacientes con glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dL, o dos horas poscarga mayor o igual a 200 mg/dL.

## RESULTADOS

La distribución de los pacientes en los cuatro diferentes grupos fue la siguiente: grupo 1, normal, con 123 pacientes (34.6%); grupo 2, glucosa alterada en ayuno, 93 pacientes (26.2%); grupo 3, intolerancia a la glucosa, 62 pacientes (17.5%), y grupo 4, diabetes, con 77 pacientes (21.7%; figura 1).

Se clasificó también a los pacientes por concentración de triglicéridos. La distribución fue: 238 pacientes (67%) con triglicéridos menores a 200 mg/dL, 90 pacientes (25.4%) con triglicéridos entre 200-400 mg/dL

y 27 pacientes (7.6%) con triglicéridos mayores a 400 mg/dL (figuras 2 a la 5).

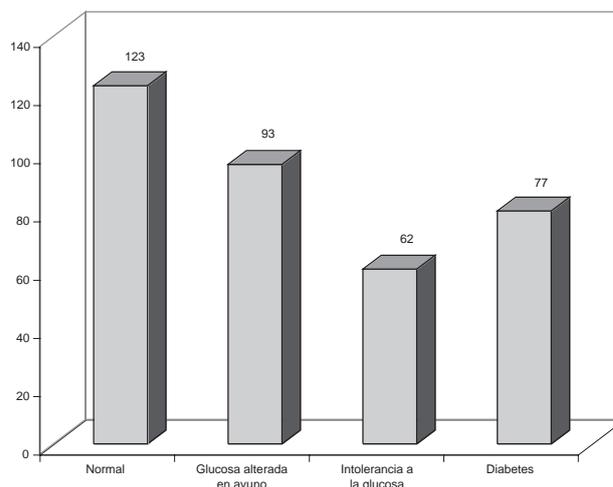


Figura 1. Grupos de pacientes según su concentración de glucosa.

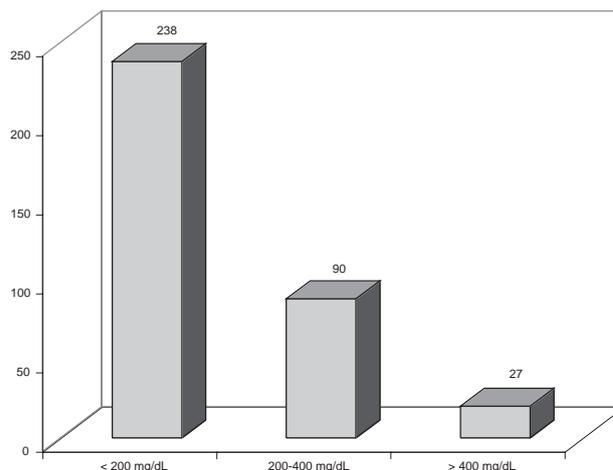
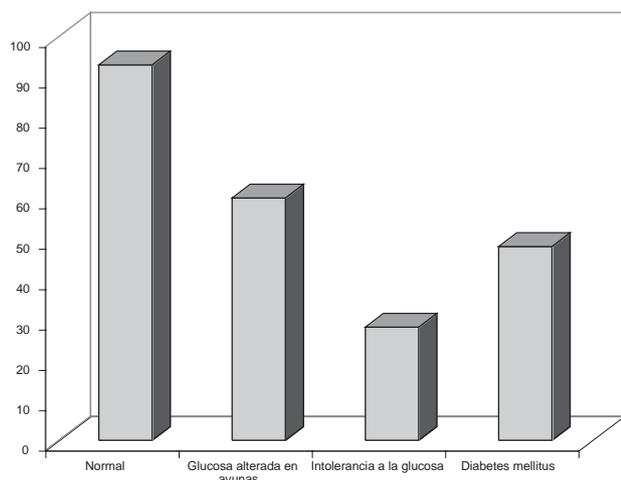
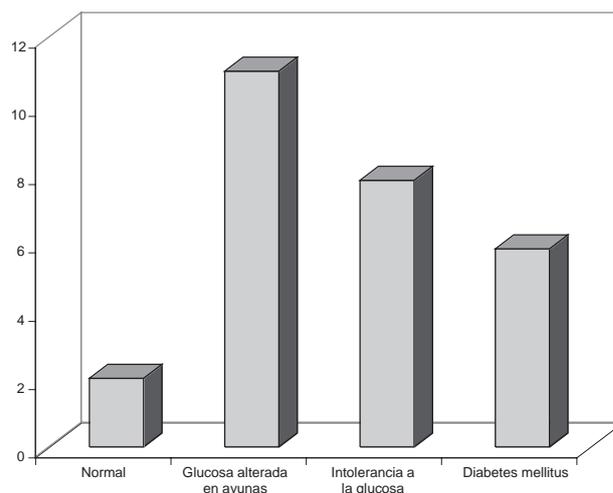


Figura 2. Grupos de pacientes de acuerdo con su concentración de triglicéridos.

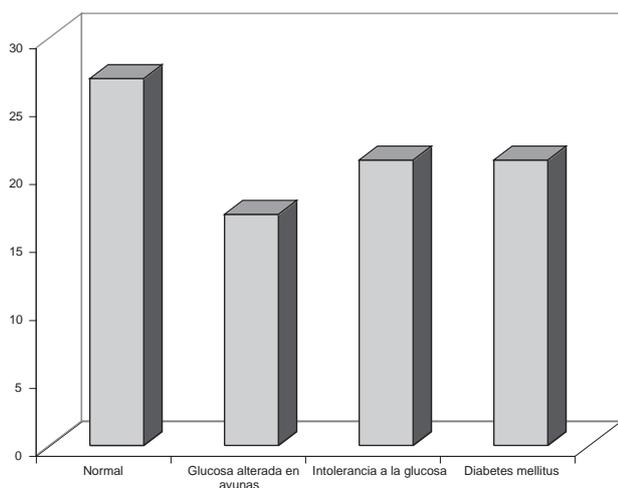
La frecuencia en la cual se realizó el cálculo de colesterol en lipoproteínas de baja densidad por la fórmula de Friedewald con concentración de triglicéridos mayor a 200 mg/dL es la siguiente: para el grupo 1 fue de 23.6%; grupo 2, 32.3%; grupo 3, 48.9%, y el grupo 4 con 36.4%, considerando que el cálculo del colesterol en lipoproteínas de baja densidad es inexacto si se obtiene con un valor de triglicéridos mayor de 400 mg/dL. La frecuencia de error de determinación en la población analizada es de 1.6% para los pacientes en el rango



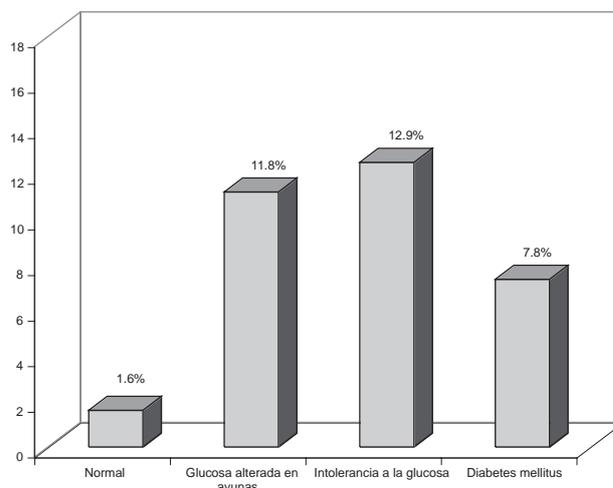
**Figura 3.** Pacientes con concentración de triglicéridos menor a 200 mg/dL.



**Figura 5.** Pacientes con concentración de triglicéridos mayor a 400 mg/dL.



**Figura 4.** Pacientes con concentración de triglicéridos de 200 a 400 mg/dL.



**Figura 6.** Porcentaje de error en la determinación de C-LDL por la fórmula de Friedewald.

normal, de 11.8% para los pacientes con glucosa alterada en ayuno, 12.9% para pacientes con intolerancia a la glucosa y 7.8% para pacientes con diabetes (figura 6). La diferencia obtenida entre los grupos de pacientes es estadísticamente significativa  $p < 0.05$ .

### CONCLUSIONES

Si no consideramos el valor de los triglicéridos menor de 200 mg/dL como punto de corte para el cálculo del colesterol en lipoproteínas de baja densidad por la fórmula de Friedewald,<sup>13,17,24</sup> estaremos proporcionando

valores falsos de colesterol en lipoproteínas de baja densidad en alrededor de 40% de la población. Esta frecuencia se incrementa de acuerdo con los valores de glucosa.

Estos resultados hacen necesario un cambio en la forma de obtención del colesterol en lipoproteínas de baja densidad en pacientes con concentración de triglicéridos mayor de 200 mg/dL.

Este informe refleja la inexactitud del cálculo del colesterol en lipoproteínas de baja densidad utilizando la fórmula de Friedewald. Es necesario unificar criterios para el cálculo del colesterol en lipoproteínas de

baja densidad si no se cuenta con los recursos para realizar la determinación directa.

## REFERENCIAS

1. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
2. Drexel H, Aczel S, Marte T, Benzer W, et al. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? *Diabetes Care* 2005;28:101-7.
3. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B<sub>100</sub>, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326-33.
4. Sacks FM, Tonkin AM, Craven, Pfeffer MA, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002;105:1424-8.
5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(11):3160-7.
6. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: The Quebec Cardiovascular Study. *Arch Inter Med* 2001;161:2685.
7. Parris EP, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:595-9.
8. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1991-7.
9. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:16-23.
10. Wagner AM, Sanchez-Quesada JL, Perez A, Rigla M, et al. Inaccuracy of calculated LDL-cholesterol in type 2 diabetes: consequences for patient risk classification and therapeutic decisions. *Clin Chem* 2000;46:1830-2.
11. Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Evaluation of methods for the measurement of low-density lipoprotein cholesterol. *J Cardio Pharm Ther* 2005;10(1):45-54.
12. Havel E. Rapaport management of primary hyperlipidemia. *N Engl J Med* 1995;332(22):1491-8.
13. Samman S, Truswell AS. The Friedewald equation for the determination of low-density-lipoprotein cholesterol: a special case. *Am J Clin Nutr* 1993;58:928.
14. Warnick GR, Knopp RH, Fitzpatrick V, Branson L. Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints. *Clin Chem* 1990;36:15-19.
15. Senti M, Pedro-Botet J, Nogues X, Rubies-Prat J. Influence of intermediate-density lipoproteins on the accuracy of the Friedewald formula. *Clin Chem* 1991;37:1394-7.
16. National Cholesterol Education Program, Laboratory Standardization Panel. Current status of blood cholesterol measurement in clinical laboratories in the United States. *Clin Chem* 1988;34:193-201.
17. Matthias N, Russell WG, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002;48:236-54.
18. Usui S, Kakuuchi H, Okamoto O, Mizukami Y, et al. Differential reactivity of two homogeneous LDL-cholesterol methods to LDL and VLDL subfractions, as demonstrated by ultracentrifugation and HPLC. *Clin Chem* 2002;48:1946-54.
19. Schectman G, Patsches M, Sasse EA. Variability in cholesterol measurements: comparison of calculated and direct LDL cholesterol determinations. *Clin Chem* 1996;42:732-7.
20. Levinson SS, Maciejko JJ. Direct measurement of LDL cholesterol. *Clin Chem* 1996;42:780-1.
21. Rao A, Parker AH, el-Sheroni NA, Babely MM. Calculation of low-density lipoprotein cholesterol with use of triglyceride/cholesterol ratios in lipoproteins compared with other calculation methods. *Clin Chem* 1988;34:2532-4.
22. Branchi A, Rovellini A, Torri A, Sommariva D. Accuracy of calculated serum low-density lipoprotein cholesterol for the assessment of coronary heart disease risk in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998;21:1397.
23. Li KM, Wilcken DE, Dudman NP. Effect of serum lipoprotein(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald formula. *Clin Chem* 1994;40:571-3.
24. Rijks LG. Friedewald formula. *Clin Chem* 1995;41:761.

# Artemisa en línea

Artículos Editados en México sobre Información en Salud



■ Índice editado desde 1992

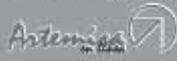
■ 53 Títulos de revistas editadas en 2005

■ 2 783 Artículos en texto completo

■ Índice de citas ligado con la base de datos

de Medigraphic Literatura Biomedica

Acta Médica Grupo Ángeles @ Acta Ortopédica Mexicana @ Acta Pediátrica de México @ Anales de Otorrinolaringología Mexicana @ Anales de Radiología de México @ Anales Médicos @ Archivos de Cardiología de México @ Archivos de Neurociencias @ Archivos en Medicina Familiar @ Bioquímica @ Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora @ Boletín Médico del Hospital Infantil de México @ Cirugía Plástica @ Cirugía y Cirujanos @ Cirujano General @ Dermatología Revista Mexicana @ Gaceta Médica de México @ Ginecología y Obstetricia de México @ Investigación en Salud @ Medicina Interna de México @ Perinatología y Reproducción Humana @ Revista Alargó México @ Revista Biológica @ Revista de Endocrinología y Nutrición @ Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría @ Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social @ Revista de Gastroenterología de México @ Revista de Investigación Clínica @ Revista de la Asociación Dental Mexicana @ Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva @ Revista de la Facultad de Medicina @ Revista de Sanidad Militar @ Revista del Hospital Juárez de México @ Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias @ Revista Médica del Hospital General de México @ Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social @ Revista Mexicana de Anatomología @ Revista Mexicana de Angiología @ Revista Mexicana de Cardiología @ Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica @ Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica @ Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación @ Revista Mexicana de Neurociencia @ Revista Mexicana de Oftalmología @ Revista Mexicana de Patología Clínica @ Revista Mexicana de Pediatría @ Revista Mexicana de Urología @ Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría @ Revista Salud Pública y Nutrición @ Salud Mental @ Salud Pública de México @ TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas @ Veterinaria México



Centro de Información para Decisiones en Salud Pública

artemisa@insp.mx • conide@insp.mx

<http://artemisa.org.mx>



## Trombólisis intrarterial en enfermedad cerebrovascular isquémica: experiencia en el Hospital ABC

Carlos Alberto Meraz Soria,\* Luis Romeo Domínguez Gordillo,\* Gilberto Camarena Alejo,\*\* María del Carmen Irigoyen Maldonado,\*\*\* José Alberto Rojas Jiménez,\* Carlos Lijtszain Sklar\*

### RESUMEN

**Objetivo:** investigar la experiencia y la utilidad de la trombólisis intrarterial en enfermedad cerebrovascular isquémica en el Hospital ABC.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo y de observación para revisar los expedientes de los pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica a los cuales se realizó trombólisis intrarterial desde enero de 1999 hasta diciembre del 2002.

**Resultados:** se realizó trombólisis intrarterial con activador del plasminógeno tisular recombinante como intento para recanalizar la vasculatura arterial cerebral en seis pacientes, en los que se recanalizó por completo la arteria cerebral afectada y se comprobó recuperación completa o mínimo déficit neurológico.

**Conclusiones:** respecto del curso natural, que es devastador en los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica, estos resultados son alentadores e indican que la trombólisis intrarterial puede ser un tratamiento de urgencia útil en pacientes adecuadamente seleccionados.

**Palabras clave:** activador del plasminógeno tisular recombinante, trombólisis intrarterial, enfermedad cerebrovascular.

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the experience of intra-arterial thrombolysis in acute stroke at Hospital ABC.

**Material and methods:** In a retrospective and observational study we reviewed the files of consecutive patients with stroke diagnosis in whom intra-arterial thrombolysis was performed from January 1999 to December 2002.

**Results:** Intra-arterial thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator was done in an attempt to recanalize the brain artery affected in six patients. Recanalization of the artery system was successful in these patients, and complete recovery or only minimal neurological deficits were demonstrated in them.

**Conclusions:** Due to the devastating natural course in patients with ischemic stroke, these initial results are encouraging and indicate that intra-arterial thrombolysis may be useful as emergency treatment in patients appropriately selected.

**Key words:** recombinant tissue plasminogen activator, intra-arterial thrombolysis, ischemic stroke.

En los países industrializados la enfermedad cerebrovascular isquémica tiene incidencia de 300 a 500 por cada 100 mil personas entre 45 y 84 años,<sup>1</sup> con morbilidad de 5% a un mes y 16% a un año.<sup>2</sup>

La enfermedad tromboembólica de las arterias cerebrales es un suceso neurológico catastrófico. La mortalidad atribuida a sus complicaciones sistémicas en pacientes con coma persistente es significativa y la perspectiva de recuperación completa, en los casos con mayor deterioro, es baja.<sup>3</sup> Muchos continúan este deterioro clínico después de su admisión hospitalaria a pesar de la adecuada anticoagulación con heparina intravenosa y el aumento de la tensión arterial,<sup>4</sup> y su tratamiento ha sido una experiencia clínica frustrante.

La trombólisis es una opción terapéutica benéfica en casos de trombosis periférica e infarto agudo de miocardio. En el infarto cerebral, los agentes trombolíticos actuarán en pacientes con síntomas agudos por trombo; los estudios angiográficos de la isquemia cerebral demuestran que en promedio 75% de los pacientes

\* Departamento de urgencias.

\*\* Departamento de terapia intensiva.

\*\*\* Departamento de neurología.  
Hospital ABC.

Correspondencia: Dr. Carlos Alberto Meraz Soria. Av. Carlos Graef Fernández 154-515, colonia Tlaxala, CP 05300, México, DF. Tel.: 1664-7089, 1664-7090. Fax: 1103-1600 ext. 515 y 516.

E-mail: albertosoria2@hotmail.com

Recibido: noviembre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

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

tienen datos de trombos,<sup>5</sup> no obstante la recanalización espontánea durante las primeras horas en que inician los síntomas en la minoría de los diagnósticos de enfermedad cerebrovascular isquémica (14%).<sup>6</sup> No se contaba con estudios concluyentes en cuanto a la inocuidad y eficacia de este procedimiento, de hecho, se abandonó en varias ocasiones debido a resultados desalentadores por elevada frecuencia de complicaciones hemorrágicas y beneficios modestos. Sin embargo, estudios recientes han reimpulsado a la trombólisis como opción de tratamiento en Estados Unidos y Europa, en el que el trombolítico puede administrarse vía intravenosa (periférica) o intrarterial (*in situ*).

Los principales progresos en el uso de trombolíticos administrados vía intravenosa en pacientes con infarto cerebral se reportaron en 1995, con resultados alentadores en el estudio europeo del activador del plasminógeno tisular recombinante,<sup>7</sup> seguido por resultados convincentes de dos estudios realizados por el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS, instituto nacional para los trastornos neurológicos y accidentes cerebrovasculares), en Estados Unidos.<sup>8</sup> En México existen reportes del empleo exitoso de este tratamiento.<sup>9</sup>

Los agentes trombolíticos administrados de forma intrarterial en las proximidades del trombo que ocluye el vaso tienden a alcanzar concentraciones mayores, por lo que esta vía ofrecería mayor eficacia y menores complicaciones sistémicas o locales. La técnica requiere angiografía cerebral, localización de la arteria ocluida por el coágulo y navegación con microcatéter en el sitio de la oclusión en que se administrará el trombolítico (casi siempre entre 30 y 120 minutos), a dosis menores que las requeridas por vía intravenosa.

El reporte precursor hecho por Hacke y colaboradores<sup>10</sup> en 1988 mostró resultados promisorios para trombólisis intrarterial, y más recientemente dos estudios al azar ya han sido publicados: PROACT (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*, prolyse en tromboembolismo cerebral agudo) I y II.<sup>5,6</sup> El PROACT I incluyó a pacientes con infarto cerebral en el área de la arteria cerebral media, menos de seis horas de evolución y prueba angiográfica de oclusión, y escala de NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*, escala para accidentes cerebrovasculares de los institutos nacionales de salud) entre 4 y 30 puntos (esta escala

de evaluación del infarto cerebral fue diseñada para la enfermedad cardiovascular isquémica, su rango va desde 0 [estado neurológico normal] hasta 42 [máximo deterioro neurológico]).<sup>11</sup> Los pacientes fueron asignados para recibir 6 mg de prourocinasa o placebo, y la angiografía se repetía a los 60 minutos. En 58% de los pacientes tratados con el fármaco se observó recanalización parcial a las dos horas, en comparación con 14% del grupo placebo ( $p = 0.017$ ); hubo hemorragia intracraneal con deterioro en 15 y 14% de los pacientes, respectivamente, y no hubo diferencia en cuanto a la evolución final. PROACT II reunió a 180 pacientes con oclusión demostrada mediante angiograma dentro de las primeras seis horas de evolución, a los que se asignó para recibir 9 mg de prourocinasa intrarterial y heparina, en comparación con heparina sola en el grupo control. La mortalidad fue de 25% para el grupo de prourocinasa y de 27% para el control, hubo recanalización en 66 y 18%, respectivamente, y hemorragia intracraneal sintomática con deterioro neurológico durante las 24 horas siguientes en 10 y 2%, respectivamente ( $p = 0.06$ ). El cuadro 1 muestra los resultados de las mayores series de trombólisis intrarterial, sin abarcar al PROACT II, cuyo análisis

**Cuadro 1.** Resumen de las series reportadas de trombólisis intrarterial.

Estudio	Núm. de pacientes	Agente	Recanalización <sup>1</sup>	
			Completa	Parcial
Zeumer	40	rTPA	48%	48%
	19	UC	78%	26%
Ezura y Kagawa	11	UC	9%	55%
Barnwell	13	UC+Disrup. mecánica	54%	23%
Higashida	27	UC	82%	82%
Hiramoto	60	UC	56%	56%
Sasaki	44	rTPA o UC	52%	32%
	18	UC	0%	11%
Nakawara	29	rTPA	10%	45%
Kinoshita	13	rTPA o UC	63%	63%
Estudio en el Hospital ABC	6	rTPA	100%	

<sup>1</sup> Recanalización completa es el restablecimiento del flujo sanguíneo (TIMI grado 3) en las divisiones M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> de la arteria cerebral. Recanalización parcial es el restablecimiento incompleto del flujo sanguíneo (TIMI grado 2) en cualquier segmento de la arteria cerebral.

<sup>2</sup> rTPA: activador del plasminógeno tisular recombinante; UC: urocinasa.

prueba recanalización completa en 67 de los 174 pacientes (39%) y parcial en 62 (36%). La resolución combinada (parcial o completa) se alcanzó en 74% de los casos, cifra más alta a la lograda en estudios de trombólisis intravenosa. En el estudio NINDS la frecuencia de hemorragia cerebral sintomática fue menor en los casos tratados por vía intrarterial (4%) que por la intravenosa (6.4%),<sup>8</sup> sin embargo, este dato fue de 10% en el estudio PROACT.<sup>6</sup> Los resultados de este último estudio hasta ahora sugieren la posibilidad de usar trombólisis intrarterial en pacientes que pueden ser tratados entre las tres y seis horas posteriores al inicio de la isquemia, y en aquellos con cuadro clínico grave (escala de NIHSS elevada > 20). Las posibles complicaciones del procedimiento incluyen embolización arterial intracraneal, hemorragia subaracnoidea, perforación arterial y hematoma retroperitoneal, y su frecuencia es menor a 5%.

Recientemente en el Hospital ABC se realizó trombólisis intrarterial a una serie de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica, y en el presente artículo se describe la experiencia en seis casos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular, entre enero de 1999 y diciembre del 2002, incluidos los que ingresaron al protocolo y los que recibieron trombólisis intrarterial. Los criterios de inclusión al protocolo de trombólisis fueron:

- 1) Edad mayor a 18 años y diagnóstico clínico de enfermedad cerebrovascular.
- 2) Inicio de los síntomas dentro de las seis horas anteriores a la administración del tratamiento trombolítico.
- 3) Tomografía de cráneo sin contraste ni signo de hemorragia.
- 4) Puntuación NIHSS mínima de 4.

### Los criterios de exclusión fueron:

- 1) *Antecedentes*. Enfermedad cerebrovascular o traumatismo craneal en los tres meses previos; antecedentes de hemorragia intracraneal, operación mayor o traumatismo mayor en los 14 días previos; hemorragia

intestinal o urológica en los 21 días previos; punciones arteriales en la semana previa; embarazo o lactancia.

2) *Hallazgos clínicos*. Síntomas de enfermedad cerebrovascular que mejora rápidamente, convulsiones en su inicio, signos de hemorragia subaracnoidea a pesar de tomografía axial computada negativa, hipertensión arterial persistente con tensión sistólica de 180 o diastólica de 100 torr, datos de infarto agudo del miocardio o pericarditis.

3) *Laboratorio*. INR > 1.7, TTPa > 1.5 veces el control, plaquetas < 100,000/ $\mu$ L.

4) *Hallazgos tomográficos*. Tumores intracraneales, hemorragia, efecto de masa significativo con desplazamiento de la línea media, lesión parenquimatosa aguda, hipodensidad o borramiento de los surcos de más de un tercio en el área de la arteria cerebral media (criterios del PROACT II).<sup>12</sup>

A los pacientes que cumplieron con todos los criterios clínicos y tomográficos, al igual que a sus familiares, se les explicaron el procedimiento y sus riesgos potenciales, y se obtuvo su consentimiento verbal y por escrito. Luego se les realizó angiografía del área de la arteria cerebral que ocasionaba los síntomas, bajo sedación o intubación y anestesia general en el caso de pacientes poco cooperativos o que necesitaban protección de la vía aérea, medidas que se descontinuaron al terminar el procedimiento, para el cual se empleó la técnica estándar, que varió poco de paciente a paciente, pero que en general requirió punción femoral derecha (tipo Seldinger), colocación del introductor y paso de la guía 14 K (catéter Fastracker Target), que se avanzó mediante orientación con fluoroscopia hasta las proximidades del trombo para comprobar el sitio de oclusión y circulación arterial colateral. En ninguno de los casos se llevó a cabo la disrupción mecánica.

Los criterios angiográficos de inclusión fueron la oclusión completa (TIMI, *thrombolysis in myocardial infarction*, trombólisis en infarto al miocardio, grado 0)<sup>13</sup> o mínima perfusión del material de contraste (TIMI grado 1). Los de exclusión fueron la disección arterial, la estenosis arterial que impedía el paso seguro del microcatéter a través del vaso y la oclusión no visible. A los pacientes con los criterios angiográficos se les infundió 1 mg/mL de la solución del activador del plas-

minógeno tisular recombinante (Actilyse®), 50 mg en 50 mL de solución fisiológica, y se les realizó angiografía por sustracción digital para evaluar la progresión de la trombólisis. Si se apreciaba la lisis completa dentro de las dos primeras horas del procedimiento se suspendía la infusión del trombolítico, si no, se suspendía cumplidas las dos horas. En caso necesario se ajustó la posición del microcatéter para mantener su parte distal cercana a la parte proximal del trombo y distal a cualquier rama de la arteria. También se realizó tomografía de cráneo a todos los pacientes: al ingreso, luego del procedimiento, a las 24 horas y entre el quinto y octavo días.

La recanalización completa se definió como el restablecimiento del flujo sanguíneo (TIMI grado 3) en las divisiones M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> de la arteria cerebral, y la parcial como el restablecimiento incompleto del flujo sanguíneo (TIMI grado 2) en cualquier segmento de la arteria cerebral.<sup>12,13</sup>

Después del procedimiento todos los pacientes ingresaron a la unidad de terapia intensiva y luego, según su evolución, se trasladaron a la unidad de cuidados intermedios y a piso de medicina interna, de donde fueron egresados y posteriormente evaluados por su neurólogo en consulta externa. La evolución clínica neurológica se evaluó con la escala NIHSS durante su internamiento, en su egreso y en el seguimiento en consulta, y la evolución radiológica mediante tomografía control de cráneo.

## RESULTADOS

Se revisaron 87 expedientes clínicos de igual número de pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre del 2002. A seis pacientes (6.8%) se les realizó angiografía y trombólisis intrarterial. Las ca-

racterísticas epidemiológicas se resumen en el cuadro 2. No hubo diferencias en cuanto al género. La edad promedio fue de 52.8 años, con límites en 29 y 73 años. Hubo antecedentes de cardiopatía en cuatro pacientes (66%): dos con infarto de miocardio (uno con operación para revascularización coronaria y fibrilación auricular), uno con miocardiopatía dilatada y fibrilación auricular, y uno con fibrilación auricular.

En la valoración clínica inicial (cuadro 3) cinco pacientes tenían signos y síntomas neurológicos debidos a isquemia de los lóbulos frontal y parietal, y una paciente manifestaciones secundarias a isquemia del puente de la médula oblongada. Estos hallazgos comprobaron déficit neurológico mediante la clasificación NIHSS, que varió desde 17 hasta 30 puntos (promedio 22). Ninguna tomografía craneal mostró hallazgos que sugirieran hemorragia. El tiempo estimado desde el inicio de los síntomas hasta la instauración del tratamiento trombolítico intrarterial fue de tres a cinco horas (promedio 4.1). En cinco pacientes estaba ocluida la arteria cerebral media, tres del lado izquierdo y dos del derecho, y en uno la oclusión se localizó en la bifurcación de la arteria basilar. La dosis total del activador del plasminógeno tisular recombinante varió entre 27 y 50 mg (promedio 41 mg). En los seis pacientes se comprobó la recanalización completa de la arteria afectada (figuras 1, 2 y 3). La tomografía de cráneo control inmediata al procedimiento fue normal en cinco y anormal en uno (paciente núm. 4), pues mostraba hemorragia en la cápsula interna y la pared lateral del ventrículo lateral izquierdo. Otras complicaciones relacionadas con el procedimiento fueron hemoptisis, que cedió al suspender la infusión del trombolítico (caso núm. 3), e insuficiencia arterial aguda en la extremidad inferior contraria al sitio de punción arterial, que requirió derivación femoral

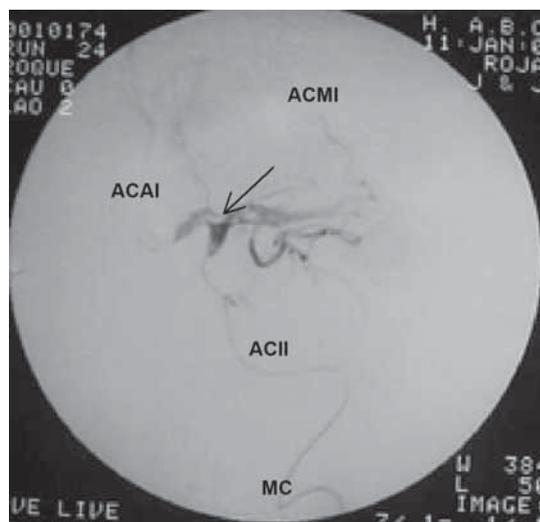
**Cuadro 2.** Características epidemiológicas de los pacientes sometidos a trombólisis intrarterial

Paciente	Género	Edad (años)	Tabaquismo	Dislipidemia	Diabetes mellitus	Hipertensión arterial sistémica	Antecedente de enfermedad cerebrovascular	Infarto agudo de miocardio previo	Fibrilación auricular
1	M	56	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No
2	M	73	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí
3	M	48	No	No	No	No	No	No	Sí
4	F	38	Sí	No	No	No	No	No	No
5	F	73	No	No	No	Sí	No	No	Sí
6	F	29	No	No	No	No	No	No	No

**Cuadro 3.** Características clínicas al ingreso y evolución de los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica a los que se realizó trombólisis intrarterial

Caso	Edad (años)/Género	Tiempo de evolución a trombólisis (h)	Déficit neurológico previo a trombólisis	Hallazgos en la angiografía cerebral		Dosis de rTPA (mg)	Evolución
				Pretrombólisis	Posttrombólisis		
1	56/M	5	Hemiparesia izquierda. NIHSS 19	Oclusión de la ACMD	Recanalización completa	41	Mejoría de la hemiparesia. NIHSS 8
2	73/M	4	Hemiparesia derecha. Afasia mixta. NIHSS 17	Oclusión de la ACMI	Recanalización completa	50	Persistió la hemiparesia. NIHSS 10
3	48/M	4	Hemiparesia izquierda. NIHSS 23	Oclusión de la ACMD	Recanalización completa	27	Sin déficit
4	38/F	5	Hemiparesia derecha. Afasia motora. NIHSS 20	Oclusión del tronco de la ACMI	Recanalización completa	40	Persistieron la afasia y la hemiparesia. NIHSS 2
5	73/F	3	Estupor, descebreación. NIHSS 30	Oclusión de la bifurcación de la arteria basilar	Recanalización completa	50	No hubo datos de lateralización. NIHSS 1
6	29/F	4	Paresia MI derecha. NIHSS 26	Oclusión de la ACMI	Recanalización completa	40	Persistió la rigidez en las extremidades derechas. NIHSS 7

rTPA: activador del plasminógeno tisular recombinante; ACMD: arteria cerebral media derecha; ACMI: arteria cerebral media izquierda; MI: media izquierda; NIHSS: escala para accidentes cerebrovasculares de los institutos nacionales de salud.



**Figura 1.** Imagen angiográfica correspondiente al caso núm. 4 que muestra microcatéter (MC) que se avanza en forma selectiva desde la arteria carótida interna izquierda (ACII) hacia las arterias cerebrales media izquierda (ACMI) y anterior (ACAI), se identifica imagen radiolúcida (flecha) en el interior, que corresponde a trombólisis intrarterial en la ACMI.



**Figura 2.** Se muestra imagen secuencial del mismo paciente, posterior a la infusión de rTPA, que muestra repermeabilización del flujo hacia la arteria cerebral anterior izquierda (ACAI).

(caso núm. 2). La evolución durante su estancia en la unidad de terapia intensiva fue buena, ya que cuatro



**Figura 3.** Imagen más tardía que muestra repermeabilización de las ramas lenticulo estriadas (LE) y de la porción distal de la arteria cerebral media izquierda (ACMI).

pacientes tuvieron paresia a su egreso y dos mejoría total de los síntomas con puntaje NIHSS promedio de 4.5 (0 a 13). Los días promedio de internamiento fueron 13.3 (4 a 19). Se dio seguimiento a cada caso en la consulta con su neurólogo, en la que se corroboró la mejoría a su egreso hospitalario y la supervivencia de los seis casos.

## DISCUSIÓN

Han transcurrido casi once años (1996) desde que el activador del plasminógeno tisular recombinante fue aprobado para el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica por la FDA, y hoy sólo algunos hospitales mexicanos han informado su experiencia con él debido, en parte, a que sólo 30% de los pacientes que ingresan con dicho diagnóstico cumplen con los criterios para la aplicación del tratamiento, y sólo 2% de esta población se somete a trombólisis, como lo reportan Hacke y colaboradores.<sup>14</sup> El grupo de pacientes del Hospital ABC representó 6.8% de los expedientes revisados con este diagnóstico, cuya edad promedio fue de 52.8 años, menor a la reportada en otros estudios con mayor población (PROACT II, 64 años),<sup>12</sup> lo que pudo influir los resultados obtenidos.

El tratamiento se instauró en promedio a 4.1 horas de iniciados los síntomas; en general hay consenso en

que debe iniciarse dentro de las primeras seis horas,<sup>12</sup> sin embargo, hay estudios que informan que se ha instaurado hasta las 13 horas de iniciados los síntomas, sobre todo cuando hay afectación de la circulación posterior.<sup>15</sup>

La evaluación neurológica inicial fue de 22 puntos en la escala NIHSS, incluido un paciente con 30 puntos y manifestaciones de síndrome de enclaustramiento secundario a oclusión aguda de la arteria basilar. Existen pocos reportes de pacientes con tal deterioro sometidos a trombólisis intrarterial,<sup>16,17</sup> por lo que en ellos debe considerarse realizar procedimientos más agresivos. La trombólisis intrarterial puede relacionarse con complicaciones graves y existen reportes de hemorragias intracraneales mortales.<sup>10</sup>

En este estudio la dosis total promedio del activador del plasminógeno tisular recombinante fue de 41 mg, menor que la reportada para la trombólisis intravenosa (100 mg), lo que permite menor número de complicaciones, como sangrado intracraneal, manifiesto sólo en un paciente (16.6%).

Cuando se consideran de manera conjunta los estudios publicados con estudios angiográficos,<sup>10,17,18</sup> se ha demostrado recanalización en 64% en series de 75 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en diferentes áreas. La experiencia del Hospital ABC en la trombólisis intrarterial es comparable, en la recanalización de los vasos afectados, con los estudios reportados en la bibliografía.

La evolución de los pacientes, con base en la escala NIHSS, fue significativa, pues desde 22 puntos al ingreso, disminuyó hasta 4.6 al egresar, con supervivencia de los seis pacientes durante su seguimiento en la consulta externa.

## CONCLUSIÓN

Esta experiencia inicial ha sido alentadora. En las circunstancias apropiadas la trombólisis intrarterial puede detener y revertir el curso clínico que casi siempre es devastador. Se coincide con otros autores<sup>19</sup> en que es necesario investigar la sensibilidad de los ensayos controlados realizados hasta ahora, por el momento esta modalidad debe considerarse experimental y utilizarse sólo en protocolos de investigación.

## REFERENCIAS

1. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of the stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke* 1997;28(3):491-9.
2. Hartmann A, Rundek T, Mast H, Paik MC, et al. Mortality and causes of death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 2001;57(11):2000-5.
3. Caplan LR. Vertebrobasilar embolism. *Clin Exp Neurol* 1991;28:1-22.
4. Wijdicks EF, Scott JP. Outcome in patients with acute basilar artery occlusion requiring mechanical ventilation. *Stroke* 1996;27(8):1301-3.
5. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, et al., and the PROACT Investigators. The prolyse in acute cerebral thromboembolism trial (PROACT): results of 6 mg dose tier. *Stroke* 1996;27:164-9.
6. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke* 1998;29(1):4-11.
7. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Study rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-8.
8. Intracerebral hemorrhage after t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28(11):2109-18.
9. León M, Gloss G, Lijtszain C, Zambito BGF, et al. Trombólisis con activador tisular del plasminógeno recombinante por un evento vascular cerebral en un paciente portador de prótesis valvular aórtica tipo Bjork-Shiley. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2003;48(2):118-23.
10. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19(10):1216-22.
11. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-70.
12. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, et al. Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke: The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282(21):2003-11.
13. TIMI Study Group. Special report: the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985;12:932-6.
14. Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999;53(7 Suppl 4):S3-14.
15. Wijdicks EF, Nichols DA, Thielen KR, Fulgham JR, et al. Intra-arterial thrombolysis in acute basilar artery thromboembolism: the initial Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1997;72(11):1005-13.
16. Mellado TP, Sandoval RP, Tevah CJ, Huete LI, et al. Trombólisis intraarterial en trombosis de la arteria basilar. Recuperación de dos pacientes con síndrome de enclaustramiento. *Rev Med Chile* 2004;132(3):357-60.
17. Becker KJ, Monstein LH, Ulatowski M, Williams M, et al. Intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17(2):255-62.
18. Cross DT 3rd, Moran CJ, Akins PT, Angtuaco EE, et al. Relationship between clot location and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(7):1221-8.
19. Barinagarrementeria F, Cantú C, Arauz A. Trombólisis en isquemia cerebral aguda. En: Barinagarrementeria F, Cantú C, editores. *Terapéutica de la enfermedad vascular cerebral*. México: Grupo Ixel Editores, 2002;pp:47-58.

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](http://www.cmim.org)



## Tratamiento con insulina en el paciente hospitalizado con diabetes mellitus tipo 2 ¿Única opción?

Héctor Eloy Tamez Pérez,<sup>\*,\*\*</sup> Hugo Gutiérrez Hermosillo,<sup>\*</sup> Javier Cedillo Rodríguez,<sup>\*</sup> Nishmy Eloisa Mora Torres,<sup>\*</sup> Mayra Hernández Coria,<sup>\*</sup> María Dolores Gómez de Ossio<sup>\*</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** conocer la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes hospitalizados sin intervenciones quirúrgicas, sus características demográficas y estrategias de tratamiento.

**Material y métodos:** se realizó estudio transversal y descriptivo en 246 pacientes que ingresaron al departamento de medicina interna de un hospital de tercer nivel, durante el mes de julio del 2006. Se incluyeron pacientes de uno u otro sexo, mayores de 18 años y menores de 80 años. Se realizó el diagnóstico de diabetes y se comprobó el tipo de tratamiento, control y complicaciones hepáticas o renales (mediante exámenes de laboratorio).

**Resultados:** La distribución por sexo comprendió 148 mujeres (60%) y 98 hombres (40%); el promedio de edad fue de  $54 \pm 3$  años. Se diagnosticaron 42 pacientes con diabetes mellitus (17.07%), de los cuales 15 (35.71%) tuvieron prescripción de hipoglucemiantes orales, sulfonilureas, metformina o la mezcla de ambos. En el resto se administraron diferentes esquemas de tratamiento con insulina. Todos los pacientes tuvieron concentraciones superiores a 110 mg/dL (promedio de 253 mg/dL [límites de 150 a 400 mg/dL]) de glucemia en ayuno. En las pruebas de laboratorio se identificaron 13 casos (30.9%) con alteraciones renales o hepáticas.

**Discusión y conclusiones:** la prevalencia de diabetes mellitus es elevada en el paciente hospitalizado. Su principal factor comprende el desequilibrio metabólico. Hay elevada administración de hipoglucemiantes orales y baja prescripción de insulina. Se proponen protocolos estandarizados con equipo multidisciplinario para el control de estos enfermos.

**Palabras clave:** hiperglucemia, diabetes mellitus, infusión continua de insulina.

### ABSTRACT

**Objective:** To determinate the prevalence of diabetes mellitus in hospitalized patients, demographics characteristic and treatment strategies.

**Material and methods:** A cross-sectional study, descriptive, in a cohorte of a convenience sample of patients admitted to an internal medicine department in a large tertiary care hospital. It included patients within 18 to 80 years, the presence or absence of diabetes, treatment, control and the existence of complications like hepatopathy and nephropathy was determined by laboratory exams.

**Results:** The total has 246 patients, 148 female (60%) and 98 male (40%), the average age was  $54 \pm 3$ ; 42 patients had diabetes (17.07%), which 15 (35.71%) was under oral medication. The rest of the group used different regimen insulin protocols. The average ill length was  $15 \pm 4$  years. In all individuals the fasting glucose control was superior at 110 mg/dl. 13 (30.9%) presented laboratory data compatible with complications like hepatopathy and nephropathy.

**Conclusions:** Diabetes mellitus prevalence was elevated in hospitalized patient, all of them with hyperglycemia and chronic complications; it made unjustified the use of oral hipoglucemiantes and a subutilization of insulin. We propose standardized protocols with a multidisciplinary staff to improve the control of these patients.

**Key words:** hyperglycemia, diabetes mellitus, continuous insulin infusion.

\* Departamento de Endocrinología, División de Medicina Interna, Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\* Investigación en pregrado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Correspondencia: Dr. Héctor Eloy Tamez Pérez. Madero y Gonzalitos S/N, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, NL, México. Tel./fax: (01-81) 8347-5217. E-mail: hectorloytamez@aol.com  
Recibido: octubre, 2006. Aceptado: diciembre, 2006.

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

La diabetes mellitus es una enfermedad con elevada prevalencia en México; cada vez se manifiesta en edades más tempranas, su diagnóstico se establece de forma tardía y el tratamiento resulta inadecuado en varias ocasiones. Este padecimiento puede relacionarse con factores de riesgo cardiovascular y mayor susceptibilidad de daño renal y retiniano.<sup>1</sup> Estos factores predisponen al paciente a hospitalizaciones por enfermedades, intervenciones quirúrgicas o ambas. Los estudios

epidemiológicos demostraron que el control de la glucemia disminuye el riesgo de las enfermedades concomitantes, como hipertensión arterial e hiperlipidemia.<sup>2</sup>

En el tratamiento del paciente hospitalizado con hiperglucemia se considera prioritario identificar el agente nosológico de admisión. Algunas investigaciones demostraron que la infusión continua de insulina mantiene, por tiempo prolongado, las concentraciones de glucemia cercanas al límite normal.<sup>3</sup>

La finalidad de este estudio fue conocer la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes hospitalizados sin intervenciones quirúrgicas, sus características demográficas y estrategias de tratamiento.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó estudio transversal y descriptivo en 246 pacientes que ingresaron al departamento de medicina interna de un hospital de tercer nivel de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, durante el mes de julio del 2006.

### Criterios de inclusión:

- Sexo indistinto.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes menores de 80 años.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes que ingresaron al área de cuidados intensivos.
- Pacientes con intervención quirúrgica en las primeras 24 horas.
- Pacientes embarazadas.
- Ausencia de pruebas de laboratorio.
- Estancia hospitalaria menor a 24 horas.
- Pacientes con episodios agudos intercurrentes.

A todos los pacientes se les realizó la historia clínica con énfasis en los datos demográficos y se determinó el diagnóstico de diabetes mellitus, según los criterios actuales.<sup>4,5</sup> En los pacientes con diagnóstico previo de diabetes se documentó el tipo de tratamiento que recibían (hipoglucemiantes orales o insulina) y se determinó, con exámenes de laboratorio, si existían complicaciones hepáticas o renales.

Se utilizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central, dispersión y proporción.

## RESULTADOS

La distribución por sexo comprendió 148 mujeres (60%) y 98 hombres (40%); el promedio de edad fue de  $54 \pm 3$  años. Se diagnosticaron 42 pacientes con diabetes mellitus (17.07%), de los cuales 15 (35.71%) tuvieron prescripción de hipoglucemiantes orales, sulfonilureas, metformina o la mezcla de ambos. En el resto se administraban diferentes esquemas de tratamiento con insulina.

Los pacientes con diagnóstico previo de diabetes tuvieron promedio de  $15 \pm 4$  años de aparición de la enfermedad.

Todos los pacientes tuvieron concentraciones superiores a 110 mg/dL (promedio de 253 mg/dL [límites de 150 a 400 mg/dL]) de glucemia en ayuno.

En las pruebas de laboratorio se identificaron 13 casos (30.9%) con alteraciones renales o hepáticas (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Características generales de los pacientes (n=246)

<i>Variable</i>	<i>Pacientes (%)</i>
<b>Edad (años)</b>	54 ± 3
<b>Sexo</b>	
Femenino	148 (60)
Masculino	98 (40)
<b>Diagnóstico de diabetes mellitus</b>	
Positivo	42 (17.07)
Negativo	204 (82.93)
<b>Tratamiento antidiabético</b>	
Hipoglucemiantes orales	15 (35.71)
Insulina	23 (64.29)
<b>Tiempo estimado del diagnóstico de diabetes mellitus (años)</b>	15 ± 4
<b>Complicaciones</b>	13 (30.90)

## DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad con elevada prevalencia en México. Su incidencia es más alta en individuos mayores de 30 años de edad, pero en los últimos años se ha estimado gran cantidad de niños y adolescentes con este padecimiento metabólico.<sup>1</sup> Dichos casos son más susceptibles a sufrir

complicaciones médicas o quirúrgicas que ameritan hospitalización. Los cambios metabólicos juegan un papel importante en este padecimiento. Éstos alteran las funciones anabólicas y catabólicas mediante la liberación de varias hormonas (cortisol, hormona del crecimiento, glucagón y adrenalina) como respuesta al estrés y producen el aumento de la glucosa por arriba del límite normal, incluso en pacientes sanos.<sup>6</sup>

El éxito del tratamiento intrahospitalario depende de varios factores, como identificar y tratar las complicaciones de la diabetes, valorar la función cardiovascular, conocer la enfermedad o motivo de hospitalización y la cooperación del equipo médico multidisciplinario. En los últimos años se ha evaluado el control metabólico y glucémico de la diabetes mellitus mediante la infusión continua de insulina. Esta estrategia ha demostrado que las glucemias menores a 110 mg/dL disminuyen la morbilidad y mortalidad intrahospitalaria.<sup>3,7-11</sup>

El estudio de Van den Berghe demostró que la infusión continua de insulina disminuyó a 103 mg/dL la concentración de glucosa en la sangre, en comparación con los tratamientos convencionales que sólo la disminuyeron a 153 mg/dL. De igual manera, se redujo la mortalidad a 45% en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.<sup>7</sup>

Makmberg señaló que el tratamiento intensivo (infusión continua de insulina) *vs.* el convencional produjo mayor supervivencia en pacientes diabéticos con infarto agudo al miocardio.<sup>8</sup>

Szabo reportó que los pacientes con diabetes e intervenciones quirúrgicas cardíacas tuvieron periodos cortos de intubación y estancia hospitalaria cuando se les administró la infusión continua de insulina.<sup>9</sup>

Ramanathan demostró que la infusión continua de insulina, glucosa y potasio mejoran la función y contractilidad del ventrículo izquierdo en los pacientes diabéticos.<sup>10</sup>

Van den Berghe, en otra investigación, demostró que la infusión continua de insulina disminuye la concentración de glucosa, pero no es muy significativa la reducción de la mortalidad hospitalaria; sin embargo, la morbilidad es significativamente más baja.<sup>11</sup>

Varios estudios informan que la insulina *per se* mejora diversas funciones tisulares independientemente de la función que ejerce sobre la glucosa.<sup>6</sup>

El mantenimiento de los límites normales de glucemia en los pacientes hospitalizados, reduce en forma importante la tasa de complicaciones.

El diagnóstico oportuno de diabetes puede reducir la morbilidad, mortalidad y las concentraciones de glucemia. Se estima que por cada dos pacientes hospitalizados existe un número adicional de pacientes no conocidos con diabetes mellitus.<sup>12</sup>

La hospitalización de pacientes con diabetes se incrementa con la evolución de la enfermedad, hiperglucemia crónica y complicaciones micro o macrovasculares. Todo médico debe estar capacitado para identificar y tratar a estos pacientes en forma adecuada. Las estrategias de tratamiento incluyen la administración de insulina basal (NPH o Glargina) o la prescripción de acción rápida (regular, lispro, etc.); esta última, según los autores, es óptima por su perfil (en combinación produce mejores efectos), ya que reduce las complicaciones del padecimiento.<sup>13,14</sup>

Es difícil controlar la diabetes con la administración de hipoglucemiantes orales, más aún cuando existen complicaciones hepáticas o renales.<sup>15,16</sup>

En los pacientes de este estudio se probó elevada administración de hipoglucemiantes orales y baja prescripción de los esquemas de tratamiento con insulina.

Los pacientes con hiperglucemia necesitan vigilancia continua y la cooperación de un equipo médico multidisciplinario. La infusión continua de insulina disminuye la morbilidad y mortalidad hospitalaria.<sup>17</sup>

Las instituciones de salud deben instrumentar métodos prácticos y sencillos para que el personal médico se familiarice con ellos.

En la actualidad existen estrategias efectivas para el tratamiento de la hiperglucemia (protocolos estandarizados);<sup>7,11</sup> su propósito principal es mantener las concentraciones de glucemia en menos de 110 mg/dL o cercanas al límite normal.

## CONCLUSIÓN

La prevalencia de diabetes mellitus en el paciente hospitalizado es elevada. Su principal factor comprende el desequilibrio metabólico. Hay elevada administración de hipoglucemiantes orales y baja prescripción de insulina.

Por lo tanto, el tratamiento intrahospitalario de los pacientes con diabetes mellitus debe consistir en insulina. El soporte administrativo debe considerar prioritario este régimen en la institución, además de incluir programas de educación continua y protocolos estandarizados con el apoyo de un equipo médico multidisciplinario.

## REFERENCIAS

1. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rull JA. Limitaciones de los criterios de diagnóstico de la diabetes tipo II y la intolerancia a la glucosa. *Rev Invest Clin* 2000;52:177-84.
2. American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Diabetes and Glycemic Control. A call to action. *Diabetes Care* 2006;29:1955-62.
3. Cheung N, Wong V, McLean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study. *Diabetes Care* 2006;29:765-70.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S5-S10.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S43-S48.
6. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-91.
7. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
8. Makmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-5.
9. Szabo Z, Hakanson E, Jordfelt L, Svedjeholm R. Myocardial uptake and release of substrates in type II diabetics undergoing coronary surgery. *Scan Cardiovasc J* 2001;35:207-1.
10. Ramanathan T, Shirota K, Morita S, Nishimura T, et al. Glucose-insulin-potassium solution improved left ventricular mechanics in diabetes. *Ann Thorac Surg* 2002;73:582-7.
11. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
12. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
13. Hirsch IB. Insuline Analogues. *N Engl J Med* 2005;352:174-83.
14. Carreño MC, Saban J, Fernández A, Bustamante A, et al. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Inter (Madrid)* 2005;22:339-48.
15. Cheng A, Fantus G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005;172(2):213-24.
16. Barclay L, Vega Ch. New guidelines for management of hyperglycemia of type 2 diabetes, [en línea]. 2006. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/541953>
17. Nathand D, Buse J, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.



## Detección de factores de riesgo cardiovascular en una población rural del estado de Michoacán

María Cristina Ferreyra Martínez,\* José Arturo Maldonado Villalón,\* Jaime Carranza Madrigal\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** las enfermedades cardiovasculares son la causa número uno de muerte en el mundo y en México. Tradicionalmente estas enfermedades se relacionan con hábitos de vida de las comunidades urbanas, donde el exagerado consumo de grasas saturadas, la falta de actividad física y la tensión emocional son comunes. Sin embargo, desconocemos la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en poblaciones rurales de nuestro país, en donde suponemos que este tipo de problemas no es tan frecuente.

**Objetivo:** determinar la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en una población rural del estado de Michoacán, México.

**Material y método:** estudio observacional, prospectivo, de cohortes, en una muestra de la población de Santa Ana Maya, Michoacán. Se registraron: edad, sexo, antecedentes de enfermedad cardiovascular prematura, tabaquismo, tensión arterial, índice de masa corporal, perímetro de cintura, glucemia en ayuno y perfil de lípidos.

**Resultados:** la prevalencia de sobrepeso, tabaquismo, hipertensión, diabetes, dislipidemias y síndrome metabólico en la población rural estudiada es superior a la media del país reportada por encuestas nacionales.

**Conclusiones:** la elevada frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en el medio rural del estado de Michoacán obliga a considerar los elementos que han influido en esta alarmante metamorfosis epidemiológica para poder prevenir y tratar adecuadamente las enfermedades metabólicas y cardiovasculares relacionadas con dichos factores de riesgo.

**Palabras clave:** cardiovascular, factores de riesgo, población rural.

### ABSTRACT

**Background:** Cardiovascular diseases are the number one cause of death in the world and in Mexico. Traditionally these illnesses have been related with lifestyle characteristic of the urban communities where the exaggerated consumption of saturated fats, the lack of physical activity and the emotional tension are common. However, we ignore the prevalence of cardiovascular risk factors in rural populations of our country, where we suppose that this type of problems is not so frequent.

**Objective:** To determine the prevalence of cardiovascular risk factors in a rural population of the state of Michoacan, Mexico.

**Material and method:** This is an observational, prospective, cohorts study in a sample of the population of Santa Ana Maya, Michoacan. We registered: age, sex, antecedents of premature cardiovascular diseases, smoking, arterial pressure, body mass index, waist perimeter, fasting glycaemia and lipid profile.

**Results:** The prevalence of overweight, smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemias and metabolic syndrome in the studied rural population are superior to the national stocking reported by the national surveys.

**Conclusions:** The high prevalence of cardiovascular risk factors in the rural population of the state of Michoacan leads to consider the elements that have influenced in this alarming epidemic metamorphosis to be able to prevent and to treat the metabolic and cardiovascular illnesses associated to this factors of risk appropriately.

**Key words:** cardiovascular risk factors, rural population.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa número uno de muerte en el mundo. En México, junto con la diabetes, ocupan los primeros lugares en morbilidad y mortalidad

tanto en hombres como en mujeres.<sup>1</sup> Tradicionalmente estas enfermedades se han relacionado con hábitos de vida propios de comunidades urbanas, donde el exagerado consumo de grasas saturadas, la falta de actividad física y la tensión emocional son comunes. Sin embargo, desconocemos la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en poblaciones rurales de nuestro país, en donde suponemos que este tipo de problemas no es tan frecuente.

Con el propósito de determinar la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en una población rural del estado de Michoacán, México, se realizó el presente trabajo de detección.

\* Clínica Médica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, colonia Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán. Tel.: 443-312-1148. Fax: 443-315-0218. E-mail: jcmavocat@yahoo.com.mx  
Recibido: noviembre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

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

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo, de cohortes, en 115 pacientes de uno y otro sexos, mayores de 18 años, que aceptaron por escrito su participación, quienes representan una muestra del 2.86% del total de 4,012 habitantes mayores de 18 años en la población de Santa Ana Maya, Michoacán. Mediante encuesta se registraron: edad, sexo, antecedentes de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer grado (hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años), tabaquismo, tensión arterial, índice de masa corporal, perímetro de cintura, glucemia en ayuno y perfil de lípidos. La medición del perfil de lípidos se hizo en sangre capilar con equipo Cardiocheck, mientras que la de glucemia se efectuó con glucómetros Accutrend GCT y One Touch. Se consideraron anormales las cifras de glucemia en ayuno iguales o mayores a 110 mg/dL, las de colesterol total de 200 mg/dL, de triglicéridos de 150 mg/dL y las del colesterol en lipoproteínas de alta densidad iguales o menores a 40 mg/dL. Se consideró sobrepeso índice de masa corporal igual o mayor a 25. Para considerar la edad como factor de riesgo cardiovascular se estableció mínimo de 45 años para los hombres y 55 años para las mujeres. Una vez caracterizada la población, se estratificó en tres categorías de riesgo: A, B y C, de acuerdo con la concentración del colesterol en lipoproteínas de baja densidad calculada como lo recomienda el *National Cholesterol Education Program ATP III*.<sup>2</sup> Se efectuó estadística descriptiva, con media aritmética para tendencia central, desviación y error estándar, además de rango, como medidas de dispersión.

## RESULTADOS

Se encuestaron 96 mujeres (83.4%) y 19 hombres (16.5%). Su distribución por grupos de edad se muestra en el cuadro 1. La mayor parte de la población encuestada se encontraba entre los 30 y los 59 años, sin hombres en los grupos de 20 a 29 e iguales o mayores a 70 años. La frecuencia de factores de riesgo detectados por la encuesta se ilustra en el cuadro 2; el más frecuente en uno y otro sexos fue el sobrepeso, seguido de la elevación de lipoproteínas de baja

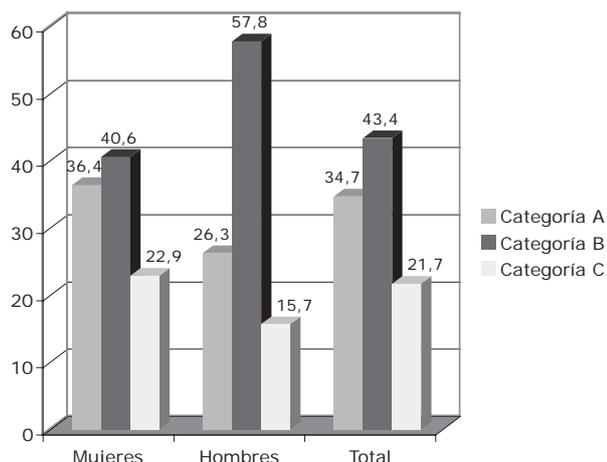
**Cuadro 1.** Distribución de la población encuestada por edad y sexo

Edad	Mujeres		Hombres	
	núm.	%	núm.	%
20-29	8	8.3	0	0
30-39	20	20.8	5	26.3
40-49	21	21.8	6	31.5
50-59	27	28.1	6	31.5
60-69	15	15.6	2	10.5
≥ 70	5	5.2	0	0
Total	96	100	19	100

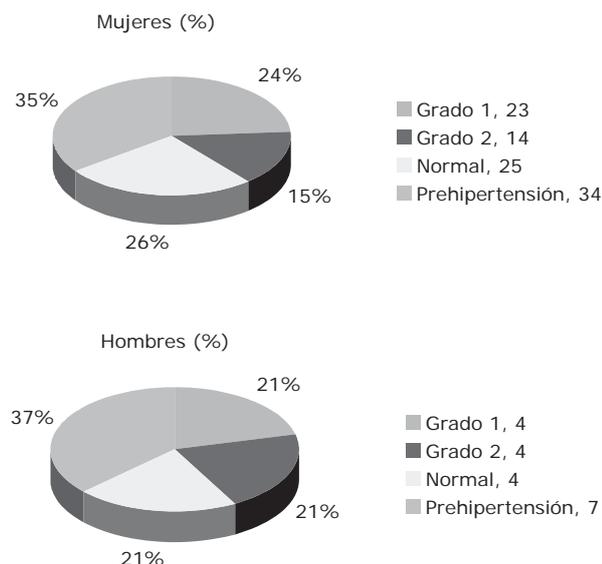
**Cuadro 2.** Prevalencia de factores de riesgo en la población encuestada

Factor de riesgo	Mujeres (núm.)	%	Hombres (núm.)	%
Tabaquismo	9	9.3	10	52.6
Enfermedad cardiovascular prematura	41	42.7	6	31.5
Diabetes	17	17.7	1	5.2
Hipertensión	47	38.5	8	43
Prehipertensión	34	35.4	7	36.8
Sobrepeso	80	83.3	16	84.2
Síndrome metabólico	63	65.6	9	47.3
Hipercolesterolemia	41	42.8	6	31.5
Hipo HDL	40	41.6	15	78.9
Hipertrigliceridemia	67	69.8	13	68.4

densidad en los hombres, hipertrigliceridemia en uno y otro sexos y tabaquismo en los hombres. Además, tres cuartas partes de los encuestados tenían cifras de tensión arterial en grado de prehipertensión o hipertensión franca,<sup>3</sup> la frecuencia de síndrome metabólico fue de más de 60% en las mujeres y de casi 50% en los hombres y los antecedentes de familiares con enfermedad cardiovascular prematura se detectaron en más de 40% de las mujeres y 30% de los hombres. De acuerdo con la concentración de colesterol en lipoproteínas de baja densidad y el número de factores de riesgo encontrados, en la figura 1 se muestra la distribución de la población clasificada por categoría de riesgo. Se observa que más de 60% se encontraba en las categorías de riesgo B y C; esto aún más acentuado en los hombres, donde más de 70% se encontraba en las categorías de mayor riesgo. En la figura 2 se ilustra la distribución de la población según la tensión arterial; se observa cómo, de



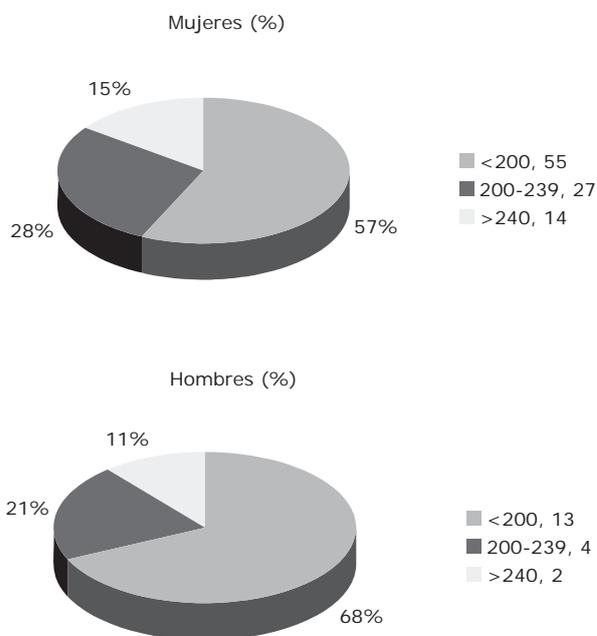
**Figura 1.** Categoría de riesgo de la población encuestada según su concentración de colesterol en LDL y los criterios del *National Cholesterol Education Program MAR III*.



**Figura 2.** Distribución de la población según su tensión arterial.

acuerdo con los criterios del séptimo reporte del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*,<sup>3</sup> solamente 26% de las mujeres y 21% de los hombres tenían presión arterial normal. La figura 3 muestra que en la concentración de colesterol total 57% de las mujeres y 68% de los hombres estaban por debajo de 200 mg/dL, en contraste con los valores de triglicéridos, donde 70% de las mujeres y 68% de los hombres tuvieron con-

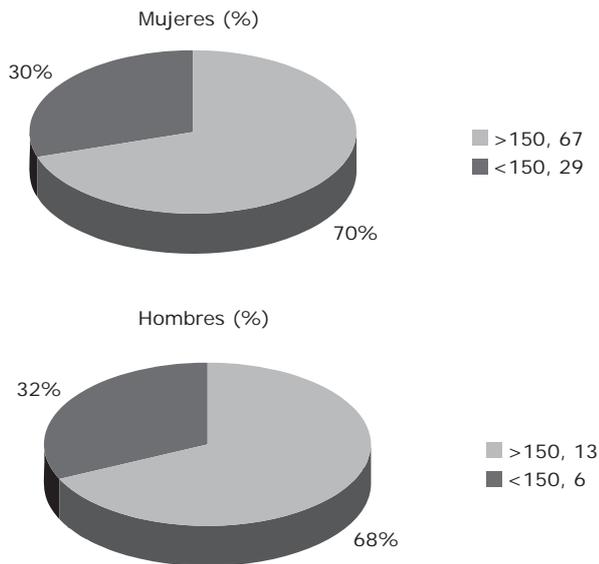
centraciones iguales o mayores a 150 mg/dL (figura 4). De manera similar, en la figura 5 se ve cómo, 42% de las mujeres y 79% de los hombres tenían concentraciones iguales o menores a 40 mg/dL colesterol en lipoproteínas de alta densidad. En la figura 6 se aprecia que tanto en mujeres como en hombres, más de 60% de la población encuestada tuvo valores de colesterol en lipoproteínas de baja densidad por debajo de 130 mg/dL, y en 33% de mujeres y 48% de hombres, cantidades inferiores a 100 mg/dL.



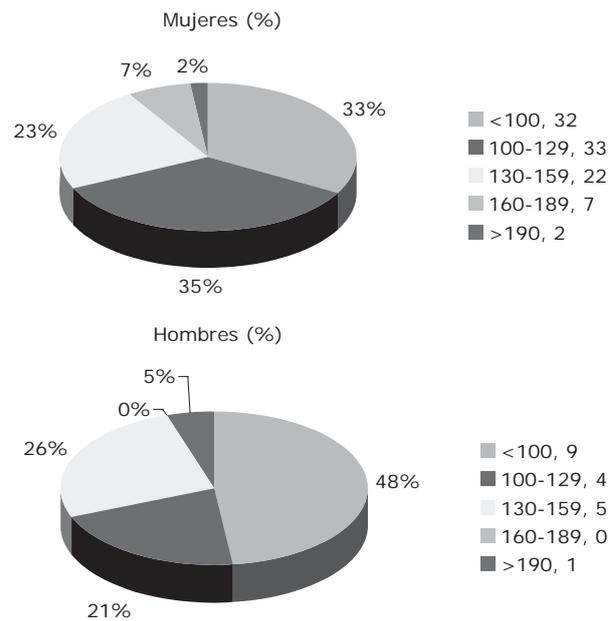
**Figura 3.** Distribución de la población de acuerdo con la concentración de colesterol total.

## DISCUSIÓN

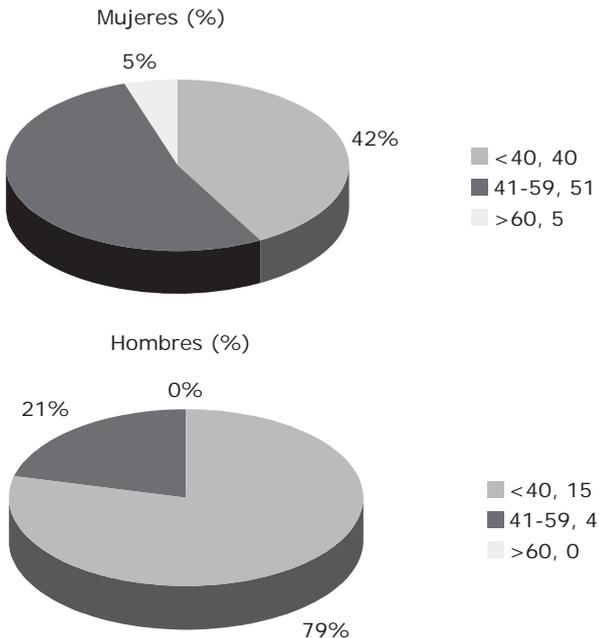
En la población de Santa Ana Maya, Michoacán, existe el fenómeno de migración de hombres jóvenes a Estados Unidos, esto explicaría su ausencia en los encuestados por debajo de los 29 años de edad. En el otro extremo se encuentra la ausencia de hombres mayores de 70 años, explicada por las tendencias actuales de la población mexicana de mayor expectativa de vida en mujeres. La frecuencia de tabaquismo en la población masculina encuestada es mayor que la prevalencia nacional, que es de 36.6%,<sup>4</sup> mientras que en las mujeres está todavía muy por debajo de la misma. La frecuencia



**Figura 4.** Distribución de la población según su concentración de triglicéridos.



**Figura 6.** Distribución de la población por concentración de colesterol LDL.



**Figura 5.** Distribución de la población por concentración de colesterol HDL.

de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura es muy elevada en esta población rural, y aunque en este rubro no contamos con estadísticas nacionales, el grupo que elaboró este trabajo tiene datos

de población urbana de la ciudad de Morelia que son inferiores a 30%. En el grupo femenino la prevalencia de diabetes mellitus también es muy superior a la media nacional (10.7%), mientras que en hombres es muy inferior, aunque esto puede estar influido por el pequeño número encuestado. En hipertensión arterial la prevalencia tanto en hombres como en mujeres fue superior a la prevalencia nacional de 30.05%; lo mismo ocurrió en la proporción de prehipertensos detectados, que está por encima de los datos nacionales para uno y otro sexo (32.4% según la Encuesta Nacional de Salud y la Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial);<sup>4</sup> de modo que el porcentaje de paciente con tensión arterial normal es muy reducido. También la frecuencia de sobrepeso, superior a 80% en uno y otro sexos, es mucho mayor a la media nacional reportada en la Encuesta Nacional de Salud del año 2000,<sup>4</sup> que fue de 38%. De igual modo, la frecuencia del síndrome metabólico, de acuerdo con los criterios del *National Cholesterol Education Program*, fue de 65.6 y 47.3% en mujeres y hombres, respectivamente: por encima de lo reportado en los criterios de la Organización Mundial de la Salud y los ya mencionados del *National Cholesterol Education Program*.<sup>5</sup> En cuanto a concentraciones

de colesterol total mayor o igual a 200 mg/dL, los datos de este estudio correspondientes a hombres son semejantes a los de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1993,<sup>6</sup> mientras que la frecuencia de hipercolesterolemia en este reporte es mayor que la referida en la mencionada encuesta (42.8 vs. 25%). También es notable la alta cifra para lipoproteínas de baja densidad en uno y otro sexos en este reporte, que corresponde muy bien con la alta prevalencia de hipertrigliceridemia, ambos componentes del síndrome metabólico, que además concuerda con el perfil de factores de riesgo cardiovascular encontrado en esta población.

Los datos originados en esta investigación reflejan la radical transición que se ha producido en las poblaciones rurales del estado de Michoacán, anteriormente afectadas por enfermedades infecciosas como la principal causa de morbilidad y mortalidad, y ahora con alarmante prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Esta transformación epidemiológica se ha dado básicamente por la "urbanización" de este tipo de poblaciones, con acceso a los alimentos industrializados que llegan a ellas vía los comercios, además de la influencia de las costumbres alimentarias y de baja actividad física traídas por los migrantes que regresan de Estados Unidos. Esta influencia no refleja necesariamente incremento del nivel socioeconómico de la población; antes bien, la facilidad con que se adquieren alimentos industrializados propicia la ingestión excesiva de carbohidratos simples y grasas saturadas en pequeños volúmenes de alimentos, básicamente en forma de galletas, pastelillos y frituras industrializadas. Esto puede comprobarse si se revisan los antecedentes epidemiológicos de la población estudiada, donde se encuentra, por ejemplo, que en el año 1885 los alimentos más consumidos en Santa Ana Maya, Michoacán, eran carne de res, tortilla de maíz, frijol y chile; las enfermedades más frecuentes eran fiebres e infecciones respiratorias, y las principales causas de muerte eran esas mismas afecciones.<sup>7</sup> Ahora el consumo de carne y lácteos se ha reducido notablemente en México, mientras que los alimentos

abundantes en carbohidratos refinados y los refrescos han incrementado de forma muy importante su venta y consumo desde edades tempranas y en todos los estratos socioeconómicos.<sup>8</sup>

El presente estudio sugiere que la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en el medio rural del estado de Michoacán es tan alta o superior a la reportada para el país con predominio de población urbana, lo que obliga a considerar los elementos que han influido en esta alarmante metamorfosis epidemiológica, para poder prevenir y tratar adecuadamente las enfermedades metabólicas y cardiovasculares relacionadas con dichos factores de riesgo.

#### REFERENCIAS

1. Encuesta Nacional de Salud 2000. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática y Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño. Secretaría de Salud, México 2000.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. *JAMA* 2001;285:2486-97.
4. Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, Grupo Ensa 2000, et al. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (Ensa) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72(1):71-84.
5. Aguilar-Salinas C, Rojas B, Gomez-Perez FJ, Valles V, et al. Analysis of the agreement between World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program III: definition of the metabolic syndrome. Results from a population based study. *Diabetes Care* 2003;26:1251-7.
6. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004;35:76-81.
7. Carta de la Geografía Médica del Estado de Michoacán. Mayo 1885. Reedición facsimilar del Gobierno del Estado de Michoacán, octubre del 2005.
8. Delgado SG, Hurtado GMI, Moreno GDC, Vallejo de la Cruz NL, et al. Hábitos alimentarios y actividad física en un grupo de escolares de la Ciudad de México. Diferencias por género y nivel socioeconómico. *Nutr Clin* 2004;7:207-20.



## Perfusión miocárdica anormal y síndrome X cardiaco

Thierry Hernandez Gilsoul,\* Lilia Castillo Martínez,\*\* Arturo Orea Tejeda,\*\*\*,\*\*\*\* Enrique Asensio Lafuente,\*\* Dora Corzo León,\*\*\*\* René Narváez David,\*\* Joel Dorantes García,\*\* Ángeles Cano García,\*\*\* Iñaki Navarro Castellanos,\* Luis Sánchez González\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el síndrome X cardiaco se caracteriza por dolor precordial o angina de pecho, anomalías electrocardiográficas (depresión isquémica del segmento ST durante el esfuerzo físico) y angiografía coronaria normal. El mecanismo fisiopatológico propuesto es la disfunción endotelial debida a anomalías de las células del músculo liso e inflamación, concomitantes con alteraciones de la perfusión miocárdica, como el fenómeno de redistribución reversa.

**Objetivo:** conocer esta relación en nuestra población.

**Material y método:** cuarenta y dos pacientes con síndrome X cardiaco se sometieron a estrés farmacológico con dipiridamol para buscar anomalías en la gammagrafía de perfusión del estudio SPECT con Tc<sup>99m</sup>-sestamibi.

**Resultados:** los pacientes sin síndrome X mostraron más anomalías de la perfusión, incluido el fenómeno de redistribución reversa, en comparación con los que sí lo tenían ( $p = 0.003$ ). Los que más a menudo tuvieron redistribución reversa tenían hipercolesterolemia y diabetes. También tuvieron peor fracción de expulsión comparados con los que padecían dicho síndrome ( $48.3 \pm 15$  contra  $61.5 \pm 15.3$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusión:** el SPECT con Tc<sup>99m</sup>-sestamibi no logró probar que el fenómeno de redistribución reversa es más frecuente en el síndrome X cardiaco.

**Palabras clave:** perfusión miocárdica anormal, síndrome X cardiaco.

### ABSTRACT

**Background:** Cardiac X syndrome is characterized by abnormalities that determine the individual clinical presentation, such as angina chest pain, abnormal electrocardiogram, ischemic ST depression during physical exercise test and normal coronary angiography. Microvascular dysfunction has been proposed as the pathophysiological mechanism, in which endothelial dysfunction, muscle cell abnormality and inflammation are its components. These abnormalities could have been associated to a reverse perfusion phenomenon in cardiac scintigraphy of patients with cardiac X syndrome.

**Objective:** To determine this association in our population.

**Material and methods:** Forty-two patients with cardiac X syndrome underwent pharmacological stress test with IV dipyridamole looking for cardiac scintigraphic abnormalities.

**Results:** Patients without X syndrome had more myocardial perfusion abnormalities, included reverse redistribution phenomenon, when compared to patients with cardiac X syndrome ( $p = 0.003$ ). Patients who had severe reverse redistribution phenomenon were more hypercholesterolemic and diabetic. They also had worse left ventricular ejection fraction compared with patients who did not show this perfusion abnormality ( $48.3 \pm 15$  vs  $61.5 \pm 15.3$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** SPECT Tc<sup>99m</sup>-sestamibi failed to show that reverse perfusion phenomenon is more frequent in cardiac X syndrome patients.

**Key words:** reverse perfusion phenomenon, cardiac X syndrome.

\* Clínica de insuficiencia cardiaca.

\*\* Departamento de cardiología.

\*\*\* Departamento de medicina nuclear.

\*\*\*\* Departamento de medicina interna.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF, México.

Correspondencia: Dr. Arturo Orea Tejeda. Providencia 1218-A 402, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Tel./fax: (5255) 5513-9384. E-mail: artorea@yahoo.com.mx

Recibido: diciembre, 2006. Aceptado: marzo, 2007.

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

El síndrome de angina con angiografía coronaria normal, descrito en 1988 como angina microvascular, se ha denominado síndrome X cardiaco.<sup>1</sup> Su pronóstico es muy bueno pero los rasgos que lo hacen social y económicamente relevante son la gravedad de la angina y la frecuencia de los episodios, que puede ser muy elevada, con dolores prolongados y mala respuesta al tratamiento médico, lo que reduce de manera considerable las actividades cotidianas. Crónicamente puede relacionarse

con disfunción ventricular. Sus causas son inciertas y quizá representan múltiples categorías fisiopatológicas. En muchos pacientes la isquemia miocárdica se verifica mediante aumento de las concentraciones de lactato,<sup>2</sup> y en algunos hay alteraciones transitorias del segmento ST durante los episodios de angina, ya sean espontáneos o inducidos por el ejercicio o las pruebas de estrés farmacológico.<sup>3</sup>

Aunque la mayoría de los pacientes con angina y prueba de esfuerzo positiva tienen enfermedad coronaria demostrada mediante angiografía, un porcentaje significativo, entre 10 y 30%, tiene arterias coronarias angiográficamente normales.<sup>4</sup> Este grupo se considera con enfermedad coronaria microvascular, hipertensión arterial sistémica o miocardiopatía no específica,<sup>5,6</sup> aun cuando todos tienen angina por esfuerzo pero arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales. En varios casos hay respuesta isquémica al ejercicio relacionada con los síntomas, por lo que se clasifican como síndrome X cardíaco.<sup>7</sup> Fragasso y colaboradores<sup>8</sup> reportan mayor prevalencia de anomalías transitorias de la perfusión, como el fenómeno de redistribución reversa en estudios con Tl<sup>201</sup>, en 35 pacientes con síndrome X cardíaco bien establecido, aun cuando para el estudio las imágenes se obtuvieron mediante gammagrafía por planos.

El presente estudio se realizó para establecer la relación entre los defectos de la perfusión (fenómeno de redistribución reversa) y sus comorbilidades relacionadas, mediante gammagrafía cardíaca en pacientes con angiografía coronaria normal y síndrome X cardíaco.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de los expedientes clínicos y análisis de los casos de pacientes que asistieron al departamento de cardiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y tuvieron datos clínicos completos. Todos fueron mayores de 18 años, con dolor anginoso, respuesta isquémica del segmento ST al ejercicio físico, arterias coronarias epicárdicas normales (sin evidencia de obstrucción, definida como estrechamiento de la luz  $\geq 25\%$ ), estudio SPECT (*single photon emission computed tomography*, tomografía computada con emisión de fotón único) con Tc<sup>99m</sup>-sestamibi

y anomalías de la perfusión (imágenes de perfusión anormal en reposo con normalización después de estrés, fenómeno de redistribución reversa), desde enero de 1999 hasta abril del 2004. A todos se les dio seguimiento hasta agosto del 2004. Los pacientes con datos clínicos incompletos, miocardiopatía dilatada o hipertrófica, enfermedad valvular o pericárdica, o quienes tuvieron síndromes coronarios inestables (angina inestable o infarto miocárdico) comprobados, en los seis meses previos al estudio, fueron excluidos.

### Protocolo de imagen con Tc<sup>99m</sup>-sestamibi

Todos los pacientes se sometieron a estrés farmacológico inducido por infusión intravenosa de dipiridamol en dosis de 0.14 mg/kg de peso durante cuatro minutos. Se administró Tc<sup>99m</sup>-sestamibi [10 mCi (370 MBq)] en reposo y estrés [25 mCi (927 MBq)] por vía intravenosa en solución salina, mediante protocolo reposo-estrés en un mismo día. Antes de la adquisición los pacientes ingirieron alimentos ricos en grasa para acelerar la excreción hepatoiliar.

Las imágenes se tomaron 40 minutos después de la administración de sestamibi y se compararon con las de reposo. Ambas se obtuvieron con cámara gamma Siemens Multispect 2HD/HD con dos detectores rectangulares y 59 tubos fotomultiplicadores cada uno, un sistema de rotación Gantry y un colimador de alta resolución de orificios paralelos. Las imágenes se obtuvieron sobre un arco anterior de 180° en intervalos de 6° por paso y 40 segundos como tiempo de adquisición.

Dos expertos en medicina y cardiología nucleares que ignoraban las características clínicas de los pacientes realizaron la evaluación e interpretación, conforme las recomendaciones de la *American Society of Nuclear Cardiology*.

La disminución de la captación del radioisótopo mediante inspección visual en cualquiera de las áreas (anterior, del tabique, apical, inferior, posterior y lateral) se consideró prueba de defecto de la perfusión. Las imágenes se analizaron cuadro por cuadro en cada una de las distribuciones de las tres arterias coronarias, que fueron asignadas para la puntuación de la perfusión regional como sigue: 0 = sin defecto; 1 = completamente reversible; 2 = parcialmente reversible, y 3 = irreversible (sostenido).

Las siguientes convenciones se utilizaron para las áreas irrigadas por las tres principales arterias coronarias: anterior, anteroseptal y anterolateral, por la arteria descendente anterior; segmentos inferior, posterior y posteroseptal, por la arteria coronaria derecha, y las áreas lateral y posterolateral, por la arteria circunfleja. Los defectos apicales se asignaron a la arteria coronaria con áreas anormales adyacentes.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  DE, y las categóricas como número y porcentaje. Para el análisis de los datos categóricos se utilizó la prueba de Fisher o de la ji al cuadrado. El número y la gravedad de los segmentos con defectos de perfusión se evaluaron con la prueba de la *t* de Student pareada. El valor de *p* < 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

### RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de los pacientes que tuvieron gammagrafía anormal, 25 (45.5%) tuvieron criterios clínicos de síndrome X cardiaco. La frecuencia de comorbilidades relacionadas con la presencia o ausencia de este síndrome se muestra en el cuadro 1. Fue más frecuente en mujeres y personas con hipercolesterolemia, que tuvieron más eventos de angina estable durante el seguimiento, que en aquellos sin el síndrome. Los casos sin síndrome tuvieron más a menudo fenómeno de redistribución reversa en comparación con aquellos que sí lo tuvieron. Al final de los 33.8 meses de seguimiento ningún paciente, excepto dos (uno con angina inestable y otro con episodio embólico cerebral de repetición), padeció sucesos cardiovasculares agudos.

### DISCUSIÓN

El síndrome de angina con angiografía coronaria normal, denominado síndrome X cardiaco, a pesar de su excelente pronóstico, tiene especial relevancia económica y social por la gravedad de la angina y, en algunos casos, la limitada respuesta al tratamiento farmacológico, y por su impacto en la función ventricular izquierda. No obstante lo incierto de su causa, o quizá por ello, representa múltiples categorías clí-

**Cuadro 1.** Frecuencia de comorbilidades relacionadas, eventos primarios y hallazgos en las gammagrafías, con o sin síndrome X cardiaco

Variables	Síndrome X		<i>p</i>
	Sí % (n)	No % (n)	
Número	25	17	
Género (F/M)	20/5	8/9	0.03
Diabetes mellitus	48,0 (12)	35,3 (6)	NS
Hipertensión arterial	68,0 (17)	70,6 (12)	NS
Hipercolesterolemia	80,0 (20)	47,1 (8)	0.03
Insuficiencia cardiaca	8 (2)	17,6 (3)	NS
Antecedente de enfermedad cardiovascular	4,1 (1)	5,9 (1)	NS
Enfermedad arterial periférica	8 (2)	0	NS
Antecedente de infarto miocárdico	12 (3)	5,9 (1)	NS
Enfermedad pulmonar obstructiva/asma	8 (2)	11,8 (2)	NS
<b>Tabaquismo</b>	44 (11)	23,5 (4)	NS
<b>Sucesos primarios</b>			
Angina estable	40 (10)	5,9 (1)	0.01
Angina inestable	4 (1)	0	NS
<b>Gammagrafía cardiaca</b>			
Anormal	43,8 (7)	85,7 (12)	0.02
Fenómeno de redistribución reversa	18,8 (3)	57,1 (8)	0.03

NS: no significativa, *p* > 0.05.

nicas. La isquemia miocárdica se demostró mediante anomalías electrocardiográficas en reposo y esfuerzo,<sup>3</sup> condiciones metabólicas miocárdicas anormales (como liberación de lactato<sup>2</sup>) y alteraciones de la perfusión demostradas mediante gammagrafía cardiaca por planos con TI<sup>201</sup>.<sup>9</sup>

En el grupo de este estudio todos los pacientes cumplieron los criterios de síndrome X cardiaco,<sup>10</sup> sin embargo, no se pudo demostrar un patrón específico de perfusión miocárdica anormal, como lo han informado algunos estudios previos.<sup>8</sup> No obstante, en pacientes hipercolesterolémicos se encontró relación estadística significativa con el fenómeno de redistribución reversa, especialmente si se considera la gravedad del fenómeno. También fue grave y más frecuente en pacientes diabéticos, comparada con los no diabéticos. Además se observó que la fracción de expulsión fue peor que en aquellos sin el fenómeno de redistribución reversa ( $48.3 \pm 15$  contra  $61.5 \pm 15.3$ , *p* = 0.049).

Si se considera que el síndrome X cardiaco es un grupo de alteraciones funcionales, más que anató-

micas, los resultados obtenidos en esta experiencia podrían explicarse por la disfunción endotelial casi siempre presente en comorbilidades como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y antecedentes de tabaquismo.<sup>11,12</sup> De hecho, su mayor frecuencia en mujeres y su relación con hipercolesterolemia se corroboró en estos casos.

También se considera la existencia de desequilibrio en el sistema nervioso autónomo, aun cuando otros pacientes tienen combinación de disfunción microvascular y sensibilidad anormal al dolor.<sup>13,14</sup> Más aún, en cerca de 20% de estos pacientes se demostró isquemia inducida por estrés con evidencias metabólicas en estudios que evaluaban la respuesta del flujo coronario a la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio, mediante diversas técnicas.<sup>9,15</sup>

Sin tomar en cuenta la manifestación clínica y las anomalías electrocardiográficas, en ausencia de enfermedad arterial coronaria significativa, los pacientes sin síndrome X cardíaco tuvieron más anomalías de la perfusión miocárdica en las gammagrafías que los informados en otros estudios, quizá relacionadas con comorbilidades o con lo heterogéneo de nuestra población.

Recientemente Buffon y colaboradores<sup>16</sup> mostraron un consistente y sostenido aumento de marcadores de estrés oxidativo (hidroxiperoxidasas lipídicas y dienes conjugados) e isquemia-reperusión, que son mucho más sensibles que los marcadores metabólicos convencionales de isquemia. La disfunción endotelial frecuentemente es anormal, quizás a consecuencia de daño en la liberación, la actividad del óxido nítrico o ambas.<sup>17</sup> Entonces, la disfunción endotelial puede condicionar vasoconstricción inapropiada mediada tal vez por endotelina-1.<sup>18,19</sup>

Otros estudios sugieren posible anomalía primaria de las células del músculo liso, causa posible de disfunción microvascular en este caso, que podría depender de la susceptibilidad anormal de las células a estímulos constrictores.<sup>20,21</sup> Datos recientes sugieren que un proceso inflamatorio de grado menor podría jugar un papel patogénico en concordancia con aumento de los marcadores de la inflamación, como la proteína C reactiva.<sup>22</sup>

La liberación de adenosina puede limitar la gravedad de la isquemia e inducir por sí sola los hallazgos

clínicos.<sup>3</sup> Hasdai y colaboradores, mediante SPECT con  $Tc^{99m}$ -sestamibi, demostraron que la disfunción endotelial en humanos supone disminución del flujo coronario en el área de la arteria descendente anterior, relacionada temporalmente con los defectos de la perfusión miocárdica.<sup>23</sup> Galassi y colaboradores<sup>24</sup> demostraron flujo sanguíneo miocárdico heterogéneo en respuesta al dipiridamol. En contraste, aquí sólo se observó en pacientes con antecedentes de diabetes e hipercolesterolemia, y en quienes el fenómeno de redistribución reversa fue grave.

Maseri y colaboradores<sup>3</sup> propusieron la disfunción prearteriolar coronaria dispersa a través del miocardio. En esas condiciones, marcadores metabólicos liberados por el tejido isquémico son finalmente diluidos en el drenaje sanguíneo de los segmentos miocárdicos normales, por lo que las imágenes ecocardiográficas son normales.

Esos defectos en la perfusión sugieren isquemia miocárdica aun en ausencia de placas ateromatosas obstructivas en las arterias coronarias epicárdicas. No obstante, este cuadro clínico tiene buen pronóstico, como se pudo corroborar en estos casos, con poca incidencia de sucesos cardiovasculares agudos durante 33.8 meses de seguimiento y sin mortalidad, como otros lo establecen.<sup>2</sup>

Finalmente, aunque el pronóstico es bueno, la menor fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en casos con fenómeno de redistribución reversa grave podría ser una etapa temprana de formas más graves de disfunción ventricular izquierda, como los autores han observado previamente.

## REFERENCIAS

1. Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61(15):1338-43.
2. Boudoulas H, Cobb T, Leighton M, Wilt SM. Myocardial lactate production in patients with angina-like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol* 1974;34(5):501-5.
3. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(2):499-506.
4. Toba M, Kumita S, Cho K, Ibuki C, et al. Usefulness of gated myocardial perfusion SPECT imaging soon after exercise to identify postexercise stunning in patients with single-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004;11(6):697-703.
5. Cannon RO 3rd, Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, et al. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris,

- normal epicardial coronary arteries and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985;71(2):218-26.
6. Opher D, Schuler G, Wetterauer K, Manthey J, et al. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ("syndrome X"). *Circulation* 1989;80(6):1610-6.
  7. Kaski JC. Cardiac imaging in syndrome X: the problem of "reverse redistribution". *Eur Heart J* 1996;17(10):1459-61.
  8. Fragasso G, Rossetti E, Dosio F, Gianolli L, et al. High prevalence of the thallium-201 reverse redistribution phenomenon in patients with syndrome X. *Eur Heart J* 1996;17(10):1482-7.
  9. Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, et al. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1997;18(1):60-68.
  10. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(4):807-14.
  11. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104(2):191-6.
  12. Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350(Suppl 1):S9-13.
  13. Rosano GM, Ponikowski P, Adamopoulos S, Collins P, et al. Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X. *Am J Cardiol* 1994;73(16):1174-9.
  14. Pasceri V, Lanza GA, Buffon A, Montenero AS, et al. Role of abnormal pain sensitivity and behavioral factors in determining chest pain in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):62-66.
  15. Buchthal SD, Den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000;342(12):829-35.
  16. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(6):H2627-33.
  17. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2002;90(9):974-82.
  18. Lanza GA, Luscher TF, Pasceri V, Shaw SG, et al. Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84(10):1187-91.
  19. Desideri G, Gaspardone A, Gentile M, Santucci A, et al. Endothelial activation in patients with cardiac syndrome X. *Circulation* 2000;102(19):2359-64.
  20. Gaspardone A, Ferri C, Crea F, Versaci F, et al. Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: a potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(7):2031-4.
  21. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, et al. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):15-19.
  22. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1468-74.
  23. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96(10):3390-5.
  24. Galassi AR, Crea F, Araujo LI, Lammertsma AA, et al. Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72(2):134-9.
  25. Orea-Tejeda A, Castillo-Martinez L, Aguilar-Sáenz C A, et al. Redistribución reversa y su asociación con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con coronarias normales. *J Card Fail* (en revisión).



## Conducta terapéutica actual para la osteoporosis en la mujer y el hombre

Arturo Zárate,\* Lourdes Basurto,\* Marcelino Hernández,\* Renata Saucedo\*

*Los datos no existen por sí mismos, solamente su interpretación.*

FRIEDRICH NIETZSCHE (1844-1900)

### RESUMEN

La osteoporosis implica el riesgo de fractura ósea; en consecuencia, el objetivo primario es prevenir estas lesiones. El tratamiento busca impedir o detener la pérdida de masa ósea, conservar la resistencia del hueso y eliminar riesgos que provoquen fracturas. Es importante considerar las recomendaciones no farmacológicas, seguir la dieta adecuada y rica en calcio, practicar actividad física y recurrir a los medicamentos sólo cuando sea necesario. La osteoporosis tiene prevalencia particularmente alta en mujeres después de la menopausia y con edad avanzada, que es cuando se produce la mayor parte de las fracturas tanto en columna vertebral como en cadera, lo que se vincula con alta morbilidad y mortalidad. El hombre padece osteoporosis con menor frecuencia, casi siempre como efecto secundario al uso de medicamentos o por inmovilización prolongada. La farmacoterapia incluye productos que ejercen acción antirresorciva o anabólica en el tejido óseo; pero la falla principal del tratamiento es la dificultad para lograr adherencia y continuidad, lo que es ocasionado por el elevado costo de los medicamentos y la escasa información que se da al paciente, quien generalmente no muestra síntomas graves, sobre la necesidad de que el tratamiento sea a largo plazo.

**Palabras clave:** osteoporosis, bisfosfonatos, raloxifeno, estrógenos, parathormona, densitometría ósea.

### ABSTRACT

It is now generally accepted that the primary goal of osteoporosis management is to prevent fractures, which is accomplished by stopping bone loss and improving bone strength. Elderly postmenopausal women show a high prevalence of osteoporosis which in turn increases the risk of fracture. Men suffer of osteoporosis when either cortisone therapy is used or long periods of immobility. Antiresorptive drugs and bone anabolic are the two types for pharmacologic treatment; calcium and vitamin D should be considered adjuvant therapy for all individuals. Choice of treatment depends of age, the presence of fractures, and the degree of bone mineral density measured at the spine and hip. The main inconvenient for the adherence of treatment is the high cost of the medicaments as well as the poor information given to the patients. Probably one of the single most important factor for administering therapy for a condition that is largely asymptomatic is the patients compliance with the regimen that has been selected.

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonates, raloxifene, parathyroid hormone, estrogens, bone mineral densitometry.

**L**a osteoporosis es una enfermedad sistémica que se distingue por deterioro de la calidad del hueso; al afectar la resistencia, constituye riesgo de fractura, particularmente en la columna vertebral y cadera. La resistencia del hueso depende de su calidad y densidad mineral, y esta última sólo se puede estimar en la práctica clínica. No

se ha establecido cuándo debe iniciarse el tratamiento, ya que la densidad ósea sólo se refiere a la cantidad de hueso mineralizado y es uno de los varios factores que determinan la calidad del hueso y en consecuencia su resistencia, que se relaciona directamente con el riesgo de fractura.<sup>1-2</sup> No existen signos que anuncien osteoporosis, así que la primera manifestación puede ser una fractura. Todas las fracturas no vertebrales son consecuencia de caída, lo que no sucede con las vertebrales.<sup>3</sup>

La osteoporosis puede ser primaria o secundaria. La primaria se produce por envejecimiento; la secundaria surge por el uso de ciertos medicamentos (cuadro 1) y como complicación de otras enfermedades (cuadro 2). Se estima que casi 15% de las mujeres de 50 años tiene osteoporosis y 40% puede padecer osteopenia;

\* Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, IMSS.

Correspondencia: Dr. Arturo Zárate. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, IMSS. Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas. Tel.: 5588-7521.

E-mail: zaratre@att.net.mx

Recibido: enero, 2007. Aceptado: abril, 2007.

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

**Cuadro 1.** Medicamentos que pueden ocasionar osteoporosis

Tradicionales	Nuevos
Glucocorticoides	Medroxiprogesterona
Anticonvulsivos	Agentes citotóxicos
Anticoagulantes	Ciclosporina
Medicación tiroidea	Inhibidores de la aromataasa
	Análogos de la GnRh

GnRh: hormona liberadora de gonadotropinas.

**Cuadro 2.** Enfermedades que ocasionan osteoporosis

Artritis reumatoide	Mieloma múltiple
Síndrome de Cushing	Diabetes tipo 1
Hiperparatiroidismo	Osteogénesis
Gastrectomía	Linfoma y leucemia
Nefropatía crónica	Cirrosis hepática

además, en mujeres mayores de 50 años existe riesgo cercano a 40% de sufrir fracturas por osteoporosis. La mayor ocurrencia de estas lesiones sucede después de los 70 años,<sup>4</sup> aunque debe considerarse que las fracturas pueden deberse a causas ajenas a la osteoporosis, como el caso de las caídas traumáticas. En otras palabras, no debe confundirse el riesgo de fractura por osteoporosis detectada mediante densitometría ósea (BMD, del inglés *bone mass density*) con otros riesgos no relacionados con la mineralización del esqueleto. Sin embargo, la regla es que toda mujer posmenopáusica debe evaluarse por el riesgo de padecer osteoporosis y sufrir fracturas.

## DIAGNÓSTICO

La BMD sólo informa del grado de mineralización sin implicar la calidad total del hueso, pero en la actualidad es el método general para identificar a la osteoporosis. El diagnóstico se basa en la densitometría ósea que se realiza con aparato de absorciometría de rayos X de doble energía, ya que aún no existen instrumentos para estimar la fortaleza y calidad del hueso de manera integral. Existe la escala denominada T, que expresa la desviación estándar de la cifra media obtenida en un grupo de mujeres jóvenes escandinavas. Se acepta que la cifra igual o mayor a -2.5 de desviación estándar establece el diagnóstico de osteoporosis; el valor

entre -1 y -2.5 indica osteopenia. Existen otros instrumentos como el ultrasonido, pero es impreciso y tiene variaciones entre 30 y 40%, por lo que es inaceptable en clínica. En el hombre, el diagnóstico de osteoporosis utiliza la misma escala T, por lo que la limitación es obvia.

Es conveniente obtener la BMD en toda mujer mayor de 65 años o en casos de existir antecedentes familiares o personales de fractura, delgadez, tabaquismo y uso de medicamentos (cuadro 1), independientemente de la edad. La BMD sólo revela cambios en periodos largos, no menores de uno a tres años, por lo que no se utiliza para valorar la reacción al tratamiento. Existen marcadores bioquímicos de la reestructuración ósea,<sup>5</sup> pero sin valor diagnóstico para la osteoporosis y sólo se utilizan, con limitaciones, en pacientes que ya reciben algún medicamento (figura 1).

## Marcadores bioquímicos

### Neoformación

Sangre:

- Osteocalcina
- Fosfatasa alcalina
- Procolágeno I

### Resorción

Sangre:

- Fosfatasa ácida
- Piridinolina libre
- Telopéptido I

Orina:

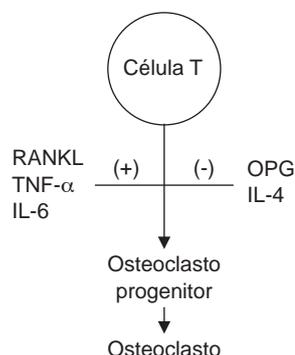
- Hidroxirolina
- Calcio
- Piridinolina

**Figura 1.** Los marcadores bioquímicos ofrecen información acerca del equilibrio fisiológico del hueso, y estiman el grado de destrucción y la formación de nuevo tejido, tanto mineral como proteico. Se utilizan para evaluar la efectividad del tratamiento.

## BASE DEL TRATAMIENTO

Algunos conceptos fisiológicos relacionados con los huesos son útiles para entender la base del tratamiento. La reestructuración del esqueleto resulta de equilibrio entre la resorción ósea y la formación de nuevo hueso. Los osteoclastos promueven la resorción al producir ácido y enzimas que disuelven el hueso mineralizado y las proteínas vecinales. Los osteoblastos inducen la formación de matriz proteica (colágeno), que de inmediato se mineraliza. Se han encontrado nuevas vías metabólicas que participan en la reestructuración ósea y determinan la interacción

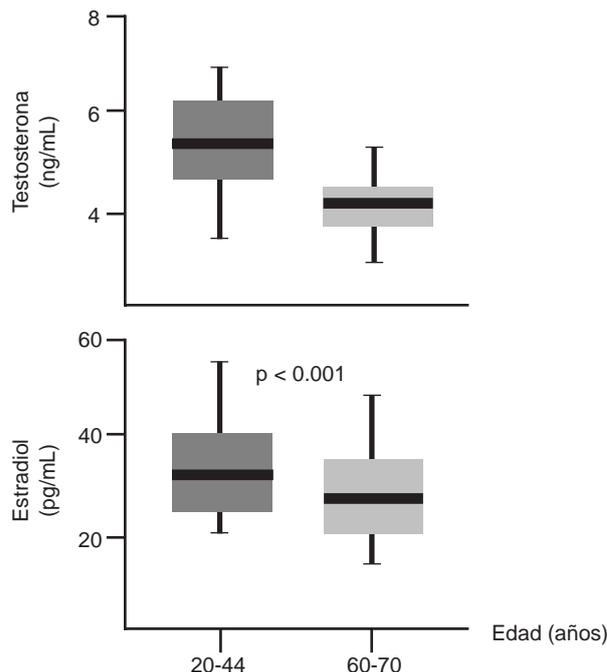
de los osteoblastos y osteoclastos mediante el activador del receptor nuclear del factor  $\kappa$ -B (denominado con las siglas del inglés RANK) y la contraparte osteoprotegerina (del inglés OPG). Existe comunicación intracelular permanente entre osteoblastos y osteoclastos mediante un trío de mensajeros de naturaleza citosina: RANK, ligando de RANK y osteoprotegerina (figura 2). Este sistema metabólico



**Figura 2.** El activador del receptor del factor nuclear  $\kappa$ B (RANK) y su ligando (RANKL) constituyen un sistema regulador de la osteoclastogénesis. El RANKL se localiza en la superficie del osteoblasto y al establecer contacto con el RANK del precursor del osteoclasto, promueve su diferenciación. La osteoprotegerina (OPG) puede unirse y neutralizar al RANKL, retrasando la maduración del osteoclasto.

funcional se estudia con el fin de hallar posibilidades terapéuticas para la osteoporosis.<sup>6</sup> El desequilibrio en la regeneración ósea conduce a la osteoporosis; en la posmenopausia hay pérdida de hueso como resultado del decremento en los estrógenos circulantes que se encargan de inhibir la resorción. La prevención de fracturas es la parte importante de su tratamiento y se logra retrasando o deteniendo la pérdida de hueso, manteniendo la fortaleza ósea y evitando situaciones que favorezcan fracturas.<sup>7</sup> En el hombre, los estrógenos circulantes también intervienen de manera importante en la constitución del hueso (figura 3), pero aún no se ha determinado la participación de los andrógenos, aunque se cree que pueden participar mediante la aromatización periférica de la testosterona para convertirse en estradiol.

El primer propósito en el tratamiento de la osteoporosis es utilizar medidas no farmacológicas, como conseguir el peso corporal adecuado mediante la alimentación correcta, tomar complementos de calcio y



**Figura 3.** Concentraciones séricas de testosterona y estradiol en hombres de dos grupos de edad. En la gráfica se muestran las medianas de testosterona y estradiol. Se observa reducción significativa de ambas hormonas en el grupo de mayor edad (modificado de Saucedo et al.<sup>27</sup>).

vitamina D, practicar la actividad física regular, evitar el tabaquismo y, de manera capital, evitar golpes y caídas.<sup>8</sup> Los medicamentos deben prescribirse a toda mujer posmenopáusica con antecedentes de fractura vertebral o prueba de osteoporosis por BMD.<sup>9</sup> Todavía se discute la conveniencia de administrar fármacos preventivos a personas con cifras correspondientes a osteopenia.

Los medicamentos que se prescriben para tratar la osteoporosis se dividen en dos grupos según su efecto predominante sobre el hueso: 1) inhibidores de la resorción, y 2) neoformadores óseos. La eficacia del tratamiento se determina por el porcentaje de prevención de fracturas vertebrales o de otro sitio, mientras que la BMD sólo se considera complementaria.

### Inhibidores de la resorción

#### Estrógenos

Ejercen acción decisiva en el esqueleto, desde la infancia hasta la senectud, y regulan la regeneración ósea.

En particular, el estradiol inhibe la resorción y por ello en la menopausia, al reducirse la concentración de estrógenos, se pierde anualmente cerca de 2% de la masa ósea, lo que puede generar osteoporosis. El uso de estrógenos busca sobre todo aliviar los síntomas climatéricos, y de manera colateral previene la osteoporosis y reduce en 30% el riesgo de fractura de cadera.<sup>10</sup> Los estrógenos no se usan para tratar la osteoporosis ya establecida, pero la pueden prevenir. La medicación con estrógenos es variada en cuanto a componentes, vía de administración y dosis; por ello, la eficacia e inocuidad también varían.<sup>10-11</sup>

#### *Moduladores selectivos del receptor de estrógenos*

Se les conoce como SERMs (siglas inglesas para *Selective Estrogen Receptor Modulators*), por su acción de tipo estrógeno en algunos tejidos y antiestrógeno en otros. El primero que se administró fue el tamoxifeno, como auxiliar en el tratamiento del cáncer de mama, pero adicionalmente mostró efecto antirresorcivo óseo. Sin embargo, tiene el inconveniente de producir hiperplasia del endometrio y trombosis venosa periférica.<sup>12</sup> Después se usó el raloxifeno, que tiene mayor efecto sobre el hueso (antirresorcivo) y la mama (antiestrógeno), pero mínimo sobre el endometrio y el aparato cardiovascular, por lo cual se aceptó en el tratamiento de osteoporosis pues reduce la ocurrencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.<sup>13</sup> Tiene el inconveniente de acentuar los síntomas climatéricos (bochornos, disomnía, disforia y dispareunia). El raloxifeno se administra diariamente por vía oral y se puede usar a largo plazo, aunque no se ha establecido su efecto preventivo sobre el cáncer de mama.<sup>13</sup>

#### *Tibolona*

Es un corticosteroide sintético formado a partir de la progestina. Tiene efectos específicos según el tejido donde actúe; se metaboliza y puede originar tres compuestos diferentes con actividad estrogénica, androgénica o progestacional.<sup>14</sup> Es ampliamente eficaz en el tratamiento de los síntomas climatéricos, pero tiene mínimo efecto sobre la mama y el endometrio, lo cual le confiere cierto grado de inocuidad. Además del efecto benéfico antirresorcivo óseo, puede normalizar las concentraciones circulantes de lipoproteínas sin ocasionar episodios tromboembólicos venosos de

manera importante. Es bien tolerado y se administra en forma de tabletas para uso diario durante la posmenopausia temprana.<sup>15</sup>

#### *Bisfosfonatos*

Alendronato y risedronato son los más conocidos y poseen efectiva y sostenida potencia antirresorciva (inhiben a los osteoclastos) que se mantiene aun después de suspender la administración. No modifican la microarquitectura o matriz ósea ni inducen la formación de hueso nuevo, pero se les considera la primera opción para tratar la osteoporosis. Sólo tienen efecto sobre el hueso y no en otros tejidos.<sup>16</sup> Existen presentaciones comerciales para uso diario (alendronato), semanal (risedronato) y mensual (ibandronato), por lo cual se puede lograr mayor aceptación, tolerancia y continuidad en el paciente. Los efectos indeseables son mínimos e incluyen molestias del tubo digestivo alto; el inconveniente es la necesidad de ingerirlos en ayuno y mantenerse en posición erecta durante media hora. Los bisfosfonatos tienen efecto antirresorcivo que se mantiene aun tras discontinuarlos, por lo que tendrían el riesgo de producir huesos más frágiles, ya que no se forma nuevo hueso.<sup>16,17</sup> Esto es contrario al efecto óseo del tratamiento con estrógenos, que característicamente desaparece al suspenderlos.

#### *Calcio y vitamina D*

La administración complementaria de comprimidos de calcio es costumbre generalizada porque reduce la resorción de hueso, sobre todo en pacientes de edad avanzada; sin embargo, no es suficiente para el tratamiento de la osteoporosis.<sup>18</sup> El efecto del complemento de calcio se relaciona con factores geográficos y climatológicos por la diferente exposición a los rayos solares y, en consecuencia, la formación de vitamina D; por ello se debe considerar el consumo de esta vitamina, pues algunos estudios muestran que la administración adecuada de vitamina D podría reducir en 20% las fracturas no vertebrales en la población abierta.<sup>19</sup>

Un análogo sintético de la vitamina D es el calcitriol (vitamina D3), que se ha usado ampliamente en el tratamiento del hipoparatiroidismo para mejorar la absorción intestinal de calcio y, secundariamente, regular la mineralización del hueso. Con este antecedente, se supuso que el calcitriol podría ser útil como

análogo potente de la vitamina D para el tratamiento de la osteoporosis; pero no mostró mayor eficacia que la administración de la vitamina tradicional. Además, puede ocasionar hipercalcemia o estado semejante a la hipervitaminosis D.<sup>19</sup>

#### *Calcitonina*

La calcitonina sintética de salmón es un recurso para el tratamiento de la osteoporosis; pero debido a su efecto moderado en la resorción ósea y a que no es seguro que ayude a evitar fracturas, en la actualidad se prescribe poco. Recientemente se ha propuesto su administración por vía nasal o intramuscular para aliviar el dolor, pero los resultados no son los esperados.<sup>20</sup> Los bisfosfonatos han reducido el uso de calcitonina y calcitriol.

#### *Estatinas*

Las prescritas para corregir dislipidemias tienen efecto colateral en la formación de hueso, por su capacidad de estimular la diferenciación y actividad osteoblástica al tiempo que inhiben moderadamente la resorción ósea; sin embargo, no se han evaluado en la prevención de fracturas.<sup>21,22</sup> No se incluyen en el tratamiento de la osteoporosis, pero su frecuente prescripción en las dislipidemias les confiere la propiedad benéfica adicional. También se menciona que los diuréticos parecen tener moderado efecto antirresorcivo óseo, pero tampoco se usan en osteoporosis.

#### **Estimulantes de neoformación ósea**

##### *Hormona paratiroidea (PTH 1-34)*

Hasta ahora, la hormona paratiroidea o parathormona obtenida en forma sintética (PTH 1-34), denominada teriparatida, es el anabólico óseo más efectivo por su efecto inmediato en la estructura ósea, por promover la formación de hueso nuevo tanto subperióstico como cortical y porque se ha establecido que reduce levemente la resorción. La PTH previene fracturas tanto vertebrales como no vertebrales e incluso ejerce efecto directo sobre la línea de fractura; por este motivo se cree que acelera la consolidación del hueso en personas con fracturas recientes. La limitante de este tratamiento es la necesidad de administrar diariamente, vía subcutánea, los fármacos, mediante jeringas como las que se usan al aplicar insulina.

La teriparatida es el recurso más eficaz para tratar fracturas recientes cuando es necesario inducir la neoformación de hueso, ya que estimula directamente la actividad de los osteoblastos.<sup>23</sup> Como efectos indeseables, pueden aparecer calambres y náusea así como hipercalcemia; el costo es elevado y el tratamiento no debe extenderse durante mucho tiempo.<sup>24</sup> Una vez conseguido el efecto inmediato con teriparatida, es conveniente cambiar a un bisfosfonato para el tratamiento a largo plazo.

#### *Hormona del crecimiento*

Aunque se ha propuesto que la hormona del crecimiento, por su efecto anabólico sistémico, podría favorecer la formación de hueso nuevo, tanto en el hombre como en la mujer, en la actualidad se prefiere el uso de teriparatida.

#### **Fármacos con acción dual**

##### *Ranelato de estroncio*

Tiene efecto combinado sobre el hueso, ya que estimula la formación y antirresorción; por lo cual resulta efectivo para evitar fracturas tanto vertebrales como de la cadera. Se puede prescribir a mujeres posmenopáusicas para prevenir y tratar la osteoporosis, en lo cual tiene alta aceptación y continuidad por su cómoda forma de administración: tomada por la noche, en forma de gránulos que se disuelven en medio vaso de agua, sin necesidad de ayuno ni de mantener la posición erecta durante tiempo prolongado. Los efectos indeseables son mínimos: náusea y diarrea pasajeros a corto plazo.<sup>25,26</sup>

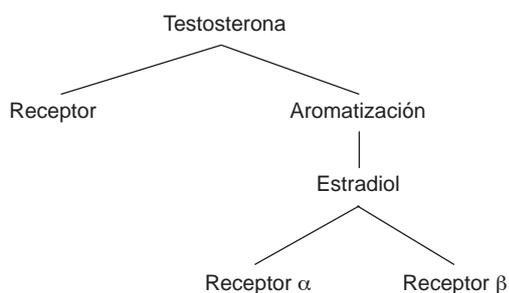
#### **Expectativas terapéuticas**

##### *Inhibidores del sistema RANKL*

En la maduración de los osteoclastos interviene el sistema molecular formado por un activador del receptor  $\kappa$ -B que se une a un ligando específico (RANK-B/RANKL); por eso se desarrolló el denosumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra este sistema, para evitar la formación de osteoclastos y así reducir la resorción ósea. Los resultados de los estudios clínicos iniciales son favorables y se considera una ventaja que la administración de este anticuerpo sea por vía subcutánea cada 3 a 6 meses, lo que podría eliminar la falta de apego al tratamiento.<sup>9</sup>

## OSTEOPOROSIS EN EL HOMBRE

Durante mucho tiempo se pensó que la osteoporosis era exclusiva de la mujer.<sup>27</sup> El envejecimiento en el hombre se acompaña de disminución de la mineralización ósea, que también favorece las fracturas, aunque con menor frecuencia comparada con la mujer, relación de 1 a 3. En el hombre, los cambios óseos durante la senectud se vinculan con modificaciones que ocurren en las concentraciones de varias hormonas como la del crecimiento, somatomedina, dehidroepiandrosterona y en particular testosterona. Pero ahora se propone que el decremento en la producción de estrógenos favorece el surgimiento de osteoporosis. La testosterona circulante se aromatiza y forma estradiol, éste se fija a los receptores que existen en el hueso, sitio en donde ejerce su efecto antirresorcivo (figura 4). También se ha demostrado que hay receptores de testosterona en el hueso;<sup>27</sup> sin embargo, hay mayor relación entre las concentraciones de estradiol y la BMD.<sup>28,29</sup> La variedad más frecuente de osteoporosis en el hombre es la secundaria o iatrógena, en particular por el uso prolongado de glucocorticoides. Todavía se desconoce la efectividad e inocuidad del uso de bisfosfonatos, raloxifeno, estroncio y teriparatida.



**Figura 4.** Representación simplificada del mecanismo de acción ósea de la testosterona en el hombre. En el hueso existen receptores para testosterona y además ésta se puede aromatizar y convertir en estradiol, y así actuar sobre los receptores específicos.

## CONCLUSIONES

La osteoporosis estimada por BMD implica sobre todo el riesgo de fractura; requiere tratamiento, pero la prevención de fracturas es aún más importante. Es fundamental considerar los antecedentes personales y familiares para decidir el tipo de tratamiento y el tiempo

de inicio. En presencia de osteopenia, de acuerdo con la escala generada por BMD, sin otros riesgos de fractura, aún no se ha establecido la necesidad de tratamiento con fármacos. Para valorar la eficacia del tratamiento no tiene utilidad repetir la BMD en periodos menores de dos años, ya que los cambios óseos detectables por ese estudio tardan mucho tiempo en notarse. La osteoporosis es prácticamente asintomática, pero se puede sospechar clínicamente cuando en una persona adulta se encuentra fractura aparentemente espontánea; reducción mayor a 3 cm en la talla en el año previo, dolor continuo de espalda y padecimiento de cifosis. La tolerancia, efectividad y costo de los medicamentos son determinantes para la adherencia al tratamiento, que es fundamental (cuadro 3). En los artículos de revisión se publican conocimientos derivados de estudios clínicos controlados que se refieren a la población en general, pero debido a que ésta es heterogénea, resulta impráctico aplicarlos a un paciente en particular; por ello el juicio del clínico es relevante.

**Cuadro 3.** Costo de los fármacos más prescritos en el tratamiento de la osteoporosis

Medicamento	Costo aproximado mensual (pesos mexicanos)
Risedronato (Actonel)	690
Alendronato (Fosamax)	720
Raloxifeno (Evista)	650
Ranelato de estroncio (Protos)	600
Tibolona (Livial)	450
Calcitriol (Rocaltrol)	470
Calcitonina (Miacalcic)	670
Teriparatida (Fortreo)	5700

## Agradecimientos

Al Fondo de Investigación del IMSS (FOFOI) y del CONACYT; asimismo al Sistema Nacional de Investigadores, por los estímulos dados a estos autores.

## Declaración de conflicto de interés

El Dr. Arturo Zárate ha sido invitado por Servier, Eli Lilly y Organon (industria farmacéutica) a simposios internacionales sobre osteoporosis.

## REFERENCIAS

1. Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36.
2. Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*

- 2006;354:2250-60.
3. McGarry KA, Kiel DP. Postmenopausal osteoporosis: strategies for preventing bone loss, avoiding fracture. *Postgraduate Med* 2000;108:79-91.
  4. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192-202.
  5. Basurto L, Saucedo R, Zárate A. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea. *Rev Med IMSS* 2002;40:193-6.
  6. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821-31.
  7. Frost HM. Emerging views about "osteoporosis" bone health strength fragility, and their determinants. *J Bone Miner Metab* 2002;20:319-25.
  8. Zárate A, MacGregor C, Basurto L. Fundamento del manejo de la osteoporosis en la menopausia para evitar el consumo diagnóstico y terapéutico. *Gac Med Mex* 1999;135:535-9.
  9. Gold DT, Silverman S. Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:21-27.
  10. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2002;285:2891-7.
  11. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
  12. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators. Mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618-29.
  13. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, Lu Y, et al. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2197-202.
  14. Speroff L, Clarkson TB. Is tibolone a viable alternative to hormone therapy? *Contemporary Ob Gyn* 2003;48:54-68.
  15. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16-23.
  16. Black DM, Cummings SR, Karpf DB. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
  17. Dunn CJ, Goa KL. Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. *Drugs* 2001;61:685-712.
  18. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.
  19. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PU. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-82.
  20. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
  21. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003;139:97-101.
  22. Jadhav SB, Jain GK. Osteoporosis: the new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:3-18.
  23. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932-41.
  24. Marcus R, Wong M, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocrine Rev* 2002;23:16-37.
  25. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
  26. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis, a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-66.
  27. Saucedo R, Fonseca ME, Basurto L, Ochoa R, et al. Decremento de los andrógenos circulantes en el hombre durante la senescencia. *Gac Med Mex* 2000;136:335-9.
  28. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, et al. Androgens and bone. *Endocrine Rev* 2004;25:389-425.
  29. Amin S, Zhang Y, Felson DT, Sawin CT, et al. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 2006;119:426-33.



## Función de los complementos antioxidantes durante el ejercicio

José Gutiérrez Salinas\*

### RESUMEN

Se sabe que quien realiza ejercicio de forma rutinaria incrementa la producción de radicales libres derivados del oxígeno en sus tejidos, principalmente por el mecanismo de oxidación del oxígeno molecular en las mitocondrias. Estos radicales producen daño importante a los tejidos y a la célula en general, y se sugiere que la ingestión de complementos antioxidantes (principalmente vitaminas A, C y E) puede disminuirlo. También se sostiene que dicha ingestión puede mejorar el rendimiento físico de un atleta, pero no se ha comprobado. En este artículo se revisa brevemente el posible efecto protector de los complementos antioxidantes contra los radicales libres derivados del oxígeno en personas que practican ejercicio.

**Palabras clave:** antioxidantes, ejercicio, complementos, radicales libres, vitaminas.

### ABSTRACT

A person who practices exercise in a routinely way increases the production of reactive oxygen species in his tissues, mainly as a result of oxygen's oxidation in the mitochondria. An important damage to the tissues and the cell are produced by reactive oxygen species, so it has been suggested that ingestion of antioxidant supplements (mainly vitamin A, C and E) can diminish this damage. It has also spread the idea that ingestion of antioxidant supplements can improve the physical yield of an athlete, but there is no evidence to support such asseveration. This article is a briefly review of the possible protective effects of antioxidant supplements against the reactive oxygen species produced in people who practices exercise.

**Key words:** antioxidant, exercise, supplements, free radicals, vitamins.

**D**iversas campañas, tanto de salud como de mercadotecnia, difunden que debe realizarse algún tipo de ejercicio como parte de las medidas generales para mantener la salud de una persona. Sin embargo, poco se ha investigado acerca del posible efecto dañino que puede tener la generación de radicales libres derivados del oxígeno como consecuencia del ejercicio y la función que la ingestión de antioxidantes pueda tener para contrarrestarlo. Los entrenadores físicos insisten en que los atletas deben tomar complementos alimenticios ricos en antioxidantes para mejorar su potencial

físico, pero esto no siempre está fundado en hallazgos científicos sino en dichos populares. A menudo el médico general es interrogado por sus pacientes respecto de este tipo de temas, y sus decisiones están mucho más influidas por la mercadotecnia que por el conocimiento exacto y a conciencia de los aspectos bioquímicos, moleculares y fisiológicos relacionados con el ejercicio y los antioxidantes.

Las preguntas más relevantes y frecuentes son: ¿es necesario que las personas que realizan ejercicio ingieran complementos antioxidantes? Los complementos antioxidantes ¿deben formar parte del plan de alimentación de los atletas de alto rendimiento? Las respuestas a estas y otras cuestiones similares no son sencillas, y el hecho de que el ejercicio promueva la formación de radicales libres derivados del oxígeno (RLO) preocupa tanto a atletas como a personas que regularmente realizan algún tipo de ejercicio.<sup>1-6</sup>

### GENERACIÓN DE RADICALES LIBRES

Técnicamente hablando, un radical libre es un átomo o una especie molecular reactiva que presenta un

\* Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. José Gutiérrez Salinas, Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Av. San Lorenzo núm. 502, 2º piso, col. Del Valle, CP 03100, México, DF, México. E-mail: quauhtlicutli@yahoo.com  
Recibido: octubre, 2005. Aceptado: marzo, 2007.

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

electrón desapareado en su orbital más exterior. Esta característica les confiere alta reactividad química y, por ello, pueden alterar a las principales biomoléculas de la célula.<sup>6</sup>

Durante el metabolismo oxidativo de la célula, el oxígeno que se respira es conjugado con hidrógeno y electrones para formar agua en la cadena respiratoria de las mitocondrias de todos los tejidos. Se estima que cerca de 5% del oxígeno que se consume en la célula llega a formar radicales libres y, puesto que durante el ejercicio se realiza un alto consumo de oxígeno, la producción de radicales libres se incrementa exponencialmente y los sistemas naturales antioxidantes llegan a ser superados, con lo que puede provocarse daño a la célula.<sup>6-8</sup>

Se plantea<sup>3,4,6</sup> que la generación de radicales libres derivados del oxígeno (RLO) durante el ejercicio se debe a varios factores, entre los que destacan:

1) Incremento en la producción circulante de epinefrina y otras catecolaminas, ya que activan al metabolismo intermedio elevando el consumo de oxígeno y, por consiguiente, la producción de RLO.

2) La producción de ácido láctico, debida a hipoxia transitoria por el ejercicio intenso, hace que este metabolito pueda convertirse, por una serie de reacciones bioquímicas, en dos radicales libres altamente tóxicos como el superóxido y el hidroxilo.

3) El daño secundario a la flexión repetitiva del músculo puede desatar reacción inflamatoria crónica influida por células y factores tróficos productores de RLO.

El cuerpo humano y la célula en general poseen varios sistemas antioxidantes para nulificar la posible acción nociva de los RLO.<sup>1-5</sup> Estos sistemas de defensa dependen mucho de los antioxidantes proporcionados por la dieta, la cual debe aportar vitaminas y minerales que mantienen la plétora de antioxidantes celulares así como la producción endógena de moléculas antioxidantes, como el glutatión. Así, por ejemplo, las vitaminas C, E y los  $\beta$  carotenos son las principales vitaminas antioxidantes que la célula toma de los alimentos y que le auxilian en la eliminación de los RLO. También hay una serie de enzimas conocidas con el nombre

genérico de enzimas antioxidantes, que eliminan directamente los RLO y evitan el daño que pudiesen provocar a la célula y al organismo en general.<sup>3,4,6</sup> No se conoce con precisión de qué manera los antioxidantes naturales que posee la célula se modifican o alteran por la producción de RLO debida a ejercicio moderado o intenso y, sobre todo, si se requiere la ingestión de complementos antioxidantes para contener el daño de estas especies reactivas.

Como se mencionó, un radical libre es un átomo o una especie molecular reactiva que contiene un electrón desapareado en su orbital más exterior. La molécula de oxígeno ( $O_2$ ) es una de las principales formadoras de radicales libres, ya que para su completa reducción en una molécula de agua ( $H_2O$ ) dentro de la cadena respiratoria de las mitocondrias, se requieren al menos cuatro pasos en donde el  $O_2$  debe ganar electrones y átomos de hidrógeno. Durante la conversión de la molécula de  $O_2$  en  $H_2O$  se generan varios intermediarios muy reactivos (radicales libres), además de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), que no es un radical libre en sí pero que bajo ciertas circunstancias (exposición a metales de transición) puede generarlos.<sup>6</sup> La reducción completa del oxígeno junto con los principales

**Cuadro 1.** Reacciones de reducción para una molécula de oxígeno y la generación de los radicales libres correspondientes

Reacción química	Nombre del radical producido
$O_2 + e^- \rightarrow O_2 \cdot^-$	radical superóxido
$O_2 \cdot^- + H_2O \rightarrow HO_2 \cdot + OH^-$	radicales hidroperóxido
$HO_2 \cdot + e^- + H \rightarrow H_2O_2$	peróxido de hidrógeno
$H_2O_2 + e^- \rightarrow \cdot OH + OH^-$	radical hidroxilo

radicales libres que se pueden formar se resume en el cuadro 1. Cada uno de estos intermediarios es muy reactivo y permite la atracción de electrones de otras moléculas vecinas, lo que los capacita para reaccionar en cadena y generar lipoperoxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares, daño a las proteínas y a los ácidos nucleicos. Cuando este conjunto de reacciones llega a un punto en que la célula no puede controlarlo, se dice que hay estrés oxidativo.

Existen al menos tres formas de saber que hay estrés oxidativo en una célula u organismo:<sup>6,8</sup>

1) Determinación de los productos o subproductos de las reacciones químicas que tienen lugar cuando un radical libre interacciona con las macromoléculas, como proteínas, ácidos nucleicos y ácidos grasos poliinsaturados. En este último caso, la interacción de los radicales libres derivados del oxígeno (RLO) con los ácidos grasos se llama lipoperoxidación y puede generar varios subproductos identificables en el laboratorio.

2) Determinación de la actividad específica de las enzimas antioxidantes, las cuales se ven afectadas durante un evento estresante. Las enzimas antioxidantes más importantes son la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.

3) Determinación de la concentración intracelular de las moléculas antioxidantes, como las vitaminas (A, C y E), el glutatión, la urea y la bilirrubina. Este tipo de metabolitos funciona como antioxidantes intra o extracelulares y sus concentraciones pueden modificarse significativamente durante el estrés oxidativo de la célula o el organismo en general.

La determinación de varios de estos parámetros suele ser una buena medida del grado de estrés que puede tener dicho organismo, y los investigadores recomiendan usar al menos dos pruebas para poder establecer un cuadro clínico de estrés oxidativo bajo cierta circunstancia específica.

## CAMBIOS INDUCIDOS POR EL EJERCICIO

Investigaciones en humanos examinaron el efecto del ejercicio intenso sobre las concentraciones de antioxidantes en la sangre y los tejidos, así como sobre la producción de subproductos de la lipoperoxidación de los ácidos grasos para saber si el ejercicio genera estrés oxidativo y, de ser así, qué tan grave es.<sup>1,5,8,9</sup> Como el ejercicio aeróbico aumenta el consumo de oxígeno del organismo, muchos estudios han tratado de relacionar la producción de subproductos de la lipoperoxidación con la tasa de consumo de oxígeno o con la movilización de antioxidantes en la sangre. En este último caso, los cambios en las concentraciones de vitamina C y E, así como en el glutatión sanguíneo, se han empleado como indicadores de estrés oxidativo inducido por el ejercicio. Se piensa que dichos antioxidantes son movilizados desde los sitios de reserva hasta los tejidos

para combatir este estrés producido en los músculos, y así minimizar el daño oxidativo.<sup>8,9</sup>

Se informa que durante el ejercicio intenso (recorrido de 21 km), las concentraciones sanguíneas de vitamina C aumentan hasta 28% al final de la prueba y decrecen a grados subnormales (15% por debajo de lo normal) a las 24 horas, permaneciendo así hasta durante 48 horas. Una caminata moderada de 20 minutos, en cambio, produce reducción sostenida inmediata de la concentración sanguínea de vitamina C que no llega al 10% y se recupera 60 minutos después del ejercicio.<sup>10,11</sup> También se encontró que los polimorfonucleares de la circulación sanguínea se activan al mismo tiempo que disminuyen las concentraciones sanguíneas de vitamina C, lo que sugiere que su decremento durante el ejercicio puede deberse a utilización del metabolito en la "neutralización" de los radicales libres que generan este tipo de células activadas. Además, se reporta que durante el ejercicio dinámico (correr en la banda sin fin) las concentraciones plasmáticas de vitamina E aumentan hasta 15%; sin embargo, los resultados se deben, en parte, al incremento del volumen plasmático por el ejercicio, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Se informan distintos resultados respecto de las variaciones plasmáticas tanto de vitamina E como de C, que dependen del modelo de ejercicio examinado y hacen aún más difícil la interpretación de los resultados y su comparación.<sup>9-12</sup>

Los cambios plasmáticos de las vitaminas antioxidantes tienen varios problemas de interpretación, por lo que algunos investigadores utilizaron la determinación de las concentraciones sanguíneas del par redox glutatión reducido (GSH, conocido químicamente como N-L- $\gamma$ -glutamil-L-cisteinil) y oxidado (GSSG, conocido químicamente como L- $\gamma$ -glutamil-L-cisteinil-glucina disulfida) como medida de estrés oxidativo durante el ejercicio. Se informa que durante el ejercicio intenso las concentraciones de GSSG aumentan significativamente en la sangre justo después del inicio del ejercicio y se mantienen al menos durante un tiempo pero descienden a concentraciones normales durante el resto del tiempo que se sostenga el estímulo. Estos resultados contrastan con el hecho de que en ejercicios moderados (caminar en la banda sin fin) no existen cambios perceptibles de las concentraciones sanguíneas de estos metabolitos.<sup>13,14</sup> Se reporta que

personas que corren la maratón sin el entrenamiento debido aumentan de manera importante el grado de lipoperoxidación en la sangre, en comparación con los maratonistas profesionales cuyos lipoperóxidos sanguíneos no se modifican significativamente durante y después de la prueba.<sup>13,14</sup> También se informa que aumentan de manera moderada en personas que inician el entrenamiento fiscoconstructivista y, con el tiempo, disminuyen hasta hacerse imperceptibles cuando se ha alcanzado un grado importante de entrenamiento físico.<sup>3,10-14</sup> Esto se interpreta como que al inicio del ejercicio los sistemas antioxidantes no están “preparados” para procesar el excedente de radicales libres derivados del oxígeno (RLO) producidos por el ejercicio, pero con el tiempo los sistemas antioxidantes (metabolitos, sobre todo vitaminas) y las enzimas se adaptan gradualmente al ejercicio.<sup>9-12</sup>

#### INGESTIÓN DE COMPLEMENTOS ANTIOXIDANTES

Se reporta que cuando atletas profesionales ingirieron 400 mg de vitamina C durante tres semanas, incrementaron la concentración de esta vitamina en su sangre cuando se sometieron a caminata en la banda sin fin, en comparación con quienes no la tomaron, y también que no hubo el aumento esperado en los grados de lipoperoxidación sanguínea en quienes ingirieron la vitamina. Los investigadores sugirieron que los resultados se deben al almacenamiento de vitamina C en los tejidos, que luego se libera durante el ejercicio para amortiguar al daño ocasionado por los RLO.<sup>13,14</sup>

Bajo las mismas condiciones experimentales se reporta que quienes se sometieron al tratamiento de la vitamina C tuvieron menor pérdida de fuerza en los músculos bíceps y tríceps así como recuperación más rápida en comparación con quienes no lo tomaron.<sup>14</sup> Lo que sugiere que ingerir dichos complementos puede disminuir el daño al músculo causado por el ejercicio. Sin embargo, estudios hechos bajo circunstancias diferentes tanto de cantidad como de frecuencia en la ingestión de vitamina C, además del tipo de ejercicio realizado, arrojan resultados contradictorios y poco claros respecto de la función que puede tener la vitamina para disminuir el daño provocado por los RLO durante el ejercicio, pues datos experimentales demuestran que

no hay diferencia significativa entre personas entrenadas que recibieron o no el complemento.<sup>14,15</sup>

La vitamina E también ha sido probada como complemento alimenticio y se piensa que puede tener efecto benéfico para amortiguar el daño producido por los RLO que se generan durante el ejercicio. Se informa que la ingestión diaria de 1,200 UI de esta vitamina durante dos semanas disminuye la concentración de lipoperóxidos sanguíneos en atletas sometidos a ejercicio intenso. Sin embargo, también se sabe que hay cierto grado de adaptabilidad del músculo cuando se somete al ejercicio, lo que disminuye el grado de daño producido por los RLO y hace pensar en que la ingestión de la vitamina E no tiene efectos benéficos reales para amortiguar el daño a los músculos ocasionado por los radicales, supuesto apoyado por el hecho de que la ingestión diaria de 400 UI de vitamina E en atletas no produjo cambios significativos en sus concentraciones de enzimas antioxidantes o lipoperóxidos sanguíneos cuando se sometieron a ejercicio intenso, en comparación con un grupo que no la tomó.<sup>16-18</sup>

La ingestión de mezclas de antioxidantes (vitamina C, vitamina E y  $\beta$  carotenos) ha sido una práctica común en personas bajo entrenamiento físico moderado a intenso, y en ellas se ha demostrado que ningún tipo de combinación de complementos antioxidantes, en cantidad o tiempo, produce cambios importantes en las concentraciones de lipoperóxidos sanguíneos o la actividad de las enzimas antioxidantes durante la realización del ejercicio; tampoco los complementos antioxidantes no vitamínicos, como selenio, extracto de polen y ginseng, producen modificaciones sustanciales en los indicadores generales de daño por radicales libres.<sup>19</sup>

#### EFFECTOS DEL ENTRENAMIENTO

Clarkson y colaboradores reportan que, bajo circunstancias normales de alimentación sin complementos alimenticios o vitamínicos, las personas que se entrenan por tiempo prolongado aumentan de manera significativa sus reservas de antioxidantes en los tejidos respecto de quienes no lo hacen. Además se ha observado que con el paso del tiempo los atletas tienen concentraciones menores de lipoperóxidos sanguíneos y sus músculos demuestran un grado más eficiente de

oxigenación y manejo metabólico del ácido láctico, además de aumento importante en la actividad de las enzimas catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, tanto en los tejidos como en los eritrocitos.<sup>20,21</sup>

Estos cambios metabólicos sugieren que hay adaptación del organismo cuando se somete a entrenamiento físico regular y prolongado, lo que le permite evitar el daño que los radicales libres derivados del oxígeno (RLO) pudieran ocasionar tanto a los tejidos como a las células. Esta adaptación al ejercicio se establece a largo plazo y los datos experimentales demuestran que la ingestión de complementos antioxidantes benefician poco o nada al proceso normal de adaptación del organismo al ejercicio.<sup>15,19-21</sup> Tampoco es claro el efecto benéfico del uso de antioxidantes en deportistas de alto rendimiento, y algunos investigadores reportan que las concentraciones de lipoperóxidos en la sangre de deportistas profesionales sometidos a ejercicio continuo durante al menos dos horas disminuye de forma sostenida si fueron sometidos a régimen de complementos antioxidantes (vitamina C, E y selenio) durante tres meses. Otros investigadores informan que todo cambio puede ser explicado por el proceso natural de adaptación del organismo al ejercicio. Aunque como utilizan diferentes concentraciones y esquemas de ingestión de antioxidantes, además de diversos regímenes de entrenamiento para cada caso, los resultados respecto del aumento de la capacidad antioxidante del deportista que consume regularmente complementos antioxidantes no son del todo claros.<sup>22-28</sup>

## CONCLUSIONES

La ingestión de complementos antioxidantes es muy difundida, sobre todo por sus fabricantes, quienes les atribuyen propiedades poco claras y confusas respecto del supuesto aumento en el rendimiento físico cuando se realiza ejercicio moderado o intenso. Estos productos se presentan como el mejor medio de lograr recuperación inmediata en atletas que han practicado ejercicio vigoroso. Sin embargo, las bases teóricas de dichos efectos no son muy claras y los estudios realizados demuestran que la ingestión de complementos antioxidantes no mejora el rendimiento muscular

ni físico, tampoco las propiedades contráctiles y de fuerza en los músculos.

La mercadotecnia confunde respecto del uso de vitaminas antioxidantes y complementos no vitamínicos, atribuyéndoles supuestas propiedades antioxidantes para mejorar el rendimiento del deportista profesional o amateur. En general destaca el hecho de que la ingestión regular de antioxidantes puede mejorar el rendimiento muscular aparentemente sin esfuerzo alguno del consumidor, pero no advierte de los probables efectos adversos que puede tener si es excesiva y sin control.

La complicación más frecuente entre quienes ingieren este tipo de productos es la intoxicación o hipervitaminosis (sobre todo de vitamina A), enfermedad clínica que hoy a menudo se diagnostica en atletas de medio y alto rendimiento. Los supuestos beneficios que puede obtener una persona que no se entrena constantemente e ingiere este tipo de complementos vitamínicos o alimenticios aún son controversiales, no se ha demostrado en forma definitiva que por el simple hecho de tomar complementos antioxidantes o vitamínicos, o energéticos, se mejore en algo la capacidad atlética.

Con estos complementos los atletas de alto rendimiento pueden prevenir el daño que provoca la generación de RLO o ayudarse en la recuperación luego de un evento estresante, como el ejercicio sostenido e intenso. Sin embargo, es un hecho que quien inicia el entrenamiento físico tiene un periodo de adaptación de sus sistemas antioxidantes naturales, que dependen mucho de su edad y sexo, así como del tipo de ejercicio que realice. Una vez que su organismo se adapta al ejercicio tiene mejor respuesta al estrés oxidativo por la actividad física y elimina más eficazmente los productos dañinos generados por el ataque de los RLO a los tejidos, sin necesidad de que ingiera algún tipo de complemento antioxidante.

Otro dato ilustrativo de que el uso de complementos antioxidantes no beneficia es el informe de que los atletas que los han tomado durante largos periodos tienen tasa de morbilidad y mortalidad por cáncer, tanto de pulmón como de mama y próstata, igual a la de la población general. El argumento de los investigadores sostiene que si su ingestión realmente fuese benéfica debería haber "protegido" a los atletas del

riesgo de padecer cáncer, puesto que buenas defensas antioxidantes se relacionan con disminución de las probabilidades de padecer la enfermedad.<sup>29,30</sup>

Aún se discute si las personas que realizan algún tipo de ejercicio deben ingerir complementos antioxidantes en cantidades que a veces superan los requerimientos diarios recomendados. Sin embargo, nadie duda que una dieta rica en alimentos con antioxidantes naturales debe ser parte del régimen alimentario de atletas o personas que se entrenan regularmente o desean hacerlo.

## REFERENCIAS

1. Aruoma OI. Free radicals and antioxidant strategies in sports. *J Nutr Biochem* 1994;5:370-81.
2. Ji LL. Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. *Free Radic Biol Med* 1995;18(6):1079-86.
3. Clarkson PM. Antioxidants and physical performance. *Clin Rev Food Sci Nutr* 1995;35(1-2):131-41.
4. Sen CK. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol* 1995;79(3):675-86.
5. Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25(2):218-24.
6. Gutiérrez SJ, Morales GJA. Producción de radicales libres derivados del oxígeno y el daño al hepatocito. *Med Int Mex* 2004;20(4):287-95.
7. Gutiérrez-Salinas J, Zentella de Piña M, Piña E. Acute ethanol intake produces lipid peroxidation in rat red blood cells membranes. *Biochem Mol Biol Int* 1993;29(2):263-70.
8. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994;74(1):139-62.
9. Dekkers JC, van Doornen LJ, Kemper HC. The role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage. *Sports Med* 1996;21(3):213-38.
10. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987;1(6):441-5.
11. Maxwell SR. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs* 1995;49(3):345-61.
12. Pincemail J, Camus G, Roesgen A, Dreezen E, et al. Exercise induces pentane production and neutrophil activation in humans: effect of propranolol. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990;61(3-4):319-22.
13. Ji LL, Katz A, Fu R, Griffiths M, et al. Blood glutathione status during exercise: effect of carbohydrate supplementation. *J Appl Physiol* 1993;74(2):788-92.
14. Camus G, Felekidis A, Pincemail J. Blood levels of reduced/oxidized glutathione and plasma concentration of ascorbic acid during eccentric and concentric exercises of similar energy cost. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1994;102(1):67-70.
15. Hubner-Wozniak E, Panczenko-Kresowska B. Effects of graded treadmill exercise on the activity of blood antioxidant enzymes, lipid peroxides and nonenzymatic anti-oxidants in long-distance skiers. *Biol Sport* 1994;11(4):217-26.
16. Pincemail J, Deby C, Camus G, Pirnay F, et al. Tocopherol mobilization during intensive exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988;57(2):189-91.
17. Camus G, Pincemail J, Roesgen A, Dreezen E, et al. Tocopherol mobilization during dynamic exercise after beta-adrenergic blockade. *Arch Int Physiol Biochim* 1990;98(1):121-6.
18. Tiidus PM, Houston ME. Vitamin E status and response to exercise training. *Sports Med* 1995;20(1):12-23.
19. Packer L. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *J Sports Sci* 1997;15(3):353-63.
20. Clarkson PM, Tremblay I. Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans. *J Appl Physiol* 1988;65(1):1-6.
21. Clarkson PM, Nosaka K, Braun B. Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24(5):512-20.
22. Ji LL, Leeuwenburgh C, Leichtweis S, Gore M, et al. Oxidative stress and aging. Role of exercise and its influences on antioxidant systems. *Ann NY Acad Sci* 1998;854:102-17.
23. Kanter M. Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. *Proc Nutr Soc* 1998;57(1):9-13.
24. Tessier F, Hida H, Favier A, Marconnet P. Muscle GSH-Px activity after prolonged exercise training and selenium supplementation. *Biol Trace Element Res* 1995;47(1-3):279-85.
25. Yagi K. Lipid peroxides and exercise. *Med Sport Sci* 1992;37:40-2.
26. Dernbach AR, Sherman WM, Simonsen JC, Flowers KM, et al. No evidence of oxidant stress during high-intensity rowing training. *J Appl Physiol* 1993;74(5):2140-5.
27. Robertson JD, Maughan RJ, Duthie GG, Morrice PC. Increased blood antioxidant systems of runners in response to training load. *Clin Sci (Lond)* 1991;80(6):611-8.
28. Jenkins RR, Friedland R, Howald H. The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in humans skeletal muscle. *Int J Sports Med* 1984;5(1):11-14.
29. Herbert V. Viewpoint: does mega-C do more good than harm or more harm than good? *Nutr Today* 1993;28:126-33.
30. Cao G, Cutler RG. High concentrations of antioxidants may not improve defense against oxidative stress. *Arch Gerontol Geriatr* 1993;17(3):189-201.

# XXXII

## Curso Internacional de Medicina Interna

28, 29 y 30 de Junio 2007

Unidad de Congresos CMN Siglo XXI



**ACP**  
AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS  
INTERNAL MEDICINE / *Doctors for Adults*  
Capítulo México



## Trasplante de hígado en pacientes con cirrosis hepática alcohólica

José Gutiérrez Salinas,\* Leticia Cruz Tovar\*

### RESUMEN

El trasplante de hígado es una opción terapéutica pocas veces contemplada en pacientes que padecen cirrosis hepática alcohólica. Un motivo importante de rechazo de los cirujanos es que los consideran como poco probables para su rehabilitación posterior, por lo que tienen baja prioridad a pesar de que la cirrosis hepática alcohólica ocupa uno de los primeros lugares dentro de las enfermedades del hígado. Los resultados obtenidos por varios grupos de investigadores en el mundo han demostrado que el trasplante hepático en quienes padecen cirrosis hepática alcohólica tiene mejores posibilidades de sobrevivencia que en los que padecen otro tipo de enfermedad hepática y reciben trasplante de hígado. Buena parte del éxito del trasplante depende del soporte psicológico y familiar que reciba el paciente para evitar en lo posible la ingestión de etanol. De esta forma, un paciente con cirrosis hepática alcohólica puede solicitar el trasplante, siempre y cuando reciba atención integral que contemple la esfera médica, psicológica y social.

**Palabras clave:** alcoholismo, cirrosis alcohólica, trasplante hepático.

### ABSTRACT

Hepatic transplant is a therapeutic option almost never contemplated in patients that suffer alcoholic hepatic cirrhosis. An important reason of surgeons rejection is that they consider to this type of patient as improbable for later rehabilitation after liver transplant and they are considered as low priority for this type of therapeutic option although alcoholic hepatic cirrhosis occupies one of the first places of hepatic pathologies. Results obtained by several groups of investigators in the world have demonstrated that hepatic transplant in a patient with alcoholic hepatic cirrhosis has better possibilities of survival than patient with another type of hepatic illness who receive a liver transplant. Success of transplant depends mainly on psychological and family support that patient receives to avoid ingestion of ethanol as much as possible. This way, a patient that suffers alcoholic hepatic cirrhosis can be a good candidate for hepatic transplant if receives an integral attention that contemplates the medical, psychological and social sphere.

**Key words:** alcoholism, alcoholic cirrhosis, liver transplantation.

**D**e las enfermedades hepáticas provocadas por el alcoholismo, el padecimiento de cirrosis es la causa más frecuente por la que se indica trasplante hepático en países de Europa y América del Norte.<sup>1,2</sup> Sin embargo, y a pesar de la frecuencia de esta enfermedad, existe renuencia importante entre el personal médico para considerar a una persona con cirrosis hepática alcohólica como

paciente "digno" de ser trasplantado, ya que se considera que el alcohólico ha buscado su propio "castigo" por no ser cuidadoso con su salud. Dicha idea provoca que cualquier paciente con cirrosis por alcoholismo se considere "el último de la fila" cuando se trata de trasplante hepático y se alega que la falta de donadores de órganos hace que otros padecimientos hepáticos tengan prioridad.<sup>3,4</sup>

Una segunda idea que impide el trasplante hepático en alcohólicos es el hecho de que estas personas pueden recaer en el alcoholismo, con lo cual los esfuerzos para recuperar su salud serán infructuosos.<sup>4,5</sup> Habrá que recordar que el alcohólico no sólo tiene estado biológico alterado, sino que también padece desórdenes importantes de la personalidad, como depresión, ansiedad, uso de otras sustancias tóxicas (drogas), entre otros problemas que pueden hacer que recaiga. Por ello el tratamiento del alcohólico antes y después de trasplante hepático debe ser integral, para asegurar el éxito de la operación.

\* Laboratorio de bioquímica y medicina experimental, División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, DF, México.

Correspondencia: Dr. José Gutiérrez Salinas. Laboratorio de bioquímica y medicina experimental, División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. San Lorenzo núm. 502, 2º piso, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Tel.: 5200-5003 ext. 14603. Fax: 5575-4879.

E-mail: quauhtlicutli@yahoo.com

Recibido: agosto, 2006. Aceptado: enero, 2007.

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

## INDICACIONES PARA TRASPLANTE HEPÁTICO EN PERSONAS CON ENFERMEDAD HEPATOALCOHÓLICA

Estos pacientes pueden tener daño al hígado que se manifiesta por esteatosis de diversos grados, fibrosis o esteatofibrosis. Estas alteraciones morfológicas generalmente se acompañan por alteraciones clínicas directas o secundarias, como las várices esofágicas, que cuando revientan suelen ser causa de muerte en ellos. Los alcohólicos con manifestaciones francas de enfermedad hepática pueden sufrir insuficiencia aguda por ingestión masiva de etanol, que puede causarles la muerte.<sup>3-8</sup>

Una vez manifiesta, la cirrosis tiende a provocar crisis de hepatitis aguda, hallazgo de daño irreversible del órgano, aunque se suspenda permanentemente la ingestión de etanol y se lleven a cabo medidas terapéuticas y de prevención. Un paciente con cirrosis y cuadro de hepatitis aguda debe ser evaluado inmediatamente para trasplante, con base en su condición clínica general y los parámetros de laboratorio, como el tiempo de trombina, la protrombina y concentración sérica de bilirrubinas; además, debe evaluarse el daño renal agudo y la posibilidad de diálisis peritoneal, lo cual puede significar mal pronóstico de supervivencia.<sup>9,10</sup>

La experiencia clínica en algunos países de Europa recomienda que el paciente cumpla al menos seis meses de abstinencia alcohólica antes de solicitar el trasplante hepático. Además, durante ese tiempo se debe compensar su función hepática y condición general mediante tratamiento médico controlado. Si durante ese periodo de observación y abstinencia el paciente cirrótico no sufre algún tipo de crisis y mejora su condición general, puede solicitar el trasplante.<sup>2-4,7,9</sup> Hay consenso en que un paciente cirrótico que sufre una crisis no debe ser trasplantado, ya que las posibilidades de fracaso son altas, y se prefiere el tratamiento conservador e intensivo con glucocorticoides además de adecuado soporte nutricional sin medicamentos que puedan ser tóxicos para el hígado.<sup>4,5,9,10</sup>

Una vez comprobada la cirrosis hepática en el paciente alcohólico, con fracaso del tratamiento de sostén y manifestación de complicaciones mínimas en otros órganos, como el riñón, se necesita evaluación general para asegurar el diagnóstico que permita el trasplante hepático: el daño no debe impedir la supervivencia

aun con el trasplante. Por eso la valoración integral y no sólo de la función hepática son primordiales antes de intentar cualquier medida quirúrgica.<sup>9,10</sup>

Estudios de los institutos de salud de Estados Unidos establecieron que el trasplante hepático tiene mejor pronóstico en la mayoría de los pacientes con cirrosis alcohólica menores de 60 años de edad sin complicaciones cardíacas, renales o pulmonares ni algún tipo de cáncer; sobre todo sin problemas derivados del alcoholismo, como disfunción cerebral, pancreatitis crónica o alguna miocardiopatía.<sup>11</sup> Tampoco debe haber enfermedad mental que impida al paciente mantener el tratamiento prolongado antes y después del trasplante o incorporarse permanentemente a un grupo de Alcohólicos Anónimos. Dicho apoyo moral y psicológico previene la recaída en el alcoholismo y la consecuente pérdida del trasplante.<sup>11,12</sup>

Son frecuentes los pacientes con cirrosis hepática alcohólica infectados con el virus de la hepatitis C; ambas enfermedades actúan en sinergia y complican el tratamiento. De acuerdo con estudios de seguimiento, quien padece hepatitis C e ingiere al menos 50 gramos de alcohol diariamente, manifiesta cirrosis hepática más rápidamente que quien sólo ingiere alcohol con la misma frecuencia y cantidad. El trasplante hepático debe ser opción de tratamiento para estos pacientes.<sup>13,14</sup> Es frecuente el cuadro de cirrosis hepática alcohólica junto con manifestación de carcinoma hepatocelular, lo que aumenta el riesgo y hace que el trasplante sea urgente. En este caso, como en el de toda alteración hepática, la escala de Child-Turcotte-Pugh es la referencia más utilizada para evaluar las posibilidades de que una persona con esta enfermedad pueda solicitar el trasplante.<sup>15,16</sup> Aunque es un método útil para clasificar a los pacientes y estratificarlos según la gravedad de la enfermedad, su utilidad depende de la subjetividad del evaluador al considerar el grado de ascitis o encefalopatía manifiestas. También falla al no considerar el grado de riesgo en pacientes con alteraciones secundarias, como las renales. Por eso se desarrolló un nuevo método de evaluación clínica pronóstica: modelo para enfermedad hepática de estado terminal (*Model for end-stage liver disease*, MELD), que predice la gravedad de la enfermedad hepática no sólo con las características clínicas del paciente sino también con datos de laboratorio clínico, como las cifras de creatinina y bilirrubinas en el suero.

Este método fue adoptado por la Red de Trasplante de Órganos en Estados Unidos, ya que auxilia a médicos para determinar el grado de urgencia del paciente que espera un trasplante hepático.<sup>16-18</sup> El sistema los clasifica según su potencial de aceptar el trasplante con base en la gravedad de su enfermedad hepática y el riesgo de mortalidad a tres meses. Esta escala demuestra que las manifestaciones clínicas de descompensación hepática, como sangrado del tubo digestivo alto, encefalopatía hepática, ascitis o peritonitis bacteriana espontánea, no influyen en el pronóstico de supervivencia del paciente; los especialistas recomiendan que aunque surja alguna de estas complicaciones en quien ha seguido las recomendaciones médicas y se abstiene, puede solicitar el trasplante.<sup>16-18</sup>

Tras valorar la gravedad de la enfermedad hepática y sus complicaciones, debe valorarse el estado general pretrasplante, en busca de toda situación comórbida que pueda hacer fallar al trasplante, como pancreatitis, neuropatías centrales o periféricas, enfermedad cardíaca, miopatías, insuficiencia renal y estado nutricional deficiente.<sup>19</sup> También debe estudiarse el estado inmunológico del paciente, pues el consumo crónico de etanol se relaciona con alteraciones en la cuenta linfocitaria, lo que explica la alta ocurrencia de infecciones diversas, principalmente pulmonares.<sup>10,13-15,19</sup> Y es fundamental descartar la presencia de alguna enfermedad cancerosa o precancerosa, pues en estos pacientes su incidencia es mayor. En caso de presunto hepatocarcinoma, es necesario hacer todos los exámenes clínicos y de laboratorio para aplicar el tratamiento temprano, que debe establecerse mientras el paciente está en lista de espera para el trasplante.<sup>20-22</sup>

### EVALUACIÓN PSICOLÓGICA

En todos los pacientes con afección hepática alcohólica debe hacerse valoración psicosocial que auxilie al terapeuta para determinar la probabilidad de abstinencia a largo plazo después de realizado el trasplante. Esto es fundamental para conocer el grado de abuso y dependencia del alcohol u otras drogas. Dicha evaluación puede establecer *a priori* la relación entre el abuso en la ingestión de alcohol y la manifestación de trastornos de la personalidad como depresión, ansiedad y otros.<sup>12</sup> Algunos autores proponen la “regla de los seis meses”,

que consiste en que los solicitantes se abstengan al menos seis meses antes del trasplante y seis meses después del mismo, para asegurar un mayor éxito; sin embargo, dicha regla no es del todo confiable, ya que el comportamiento humano es impredecible. Por lo tanto, es obligatorio el trabajo multidisciplinario que no sólo evalúe el estado médico del paciente sino también la conveniencia psicológica del trasplante.<sup>12,23,24</sup>

### SUPERVIVENCIA

Varios estudios demuestran que la supervivencia de pacientes con cirrosis hepática alcohólica trasplantados es muy semejante a los que recibieron el hígado por causa no alcohólica. Los registros más recientes informan supervivencia de hasta cinco años después del trasplante en ambos tipos de pacientes; situación que no varía aun cuando hubiese antecedentes de infección por el virus de la hepatitis C.<sup>19,23-25</sup>

### INGESTIÓN DE ALCOHOL DESPUÉS DEL TRASPLANTE

En el seguimiento de la conducta postrasplante, “recaída” se define como cualquier ingestión de alcohol posterior a la operación.<sup>26-28</sup> Los reportes indican que en 10% de los casos el paciente consume etanol en la misma cantidad y frecuencia que antes del trasplante. El consumo muy moderado de alcohol (una copa al mes) sucede hasta en 50%. Estos datos están sujetos a la honradez del paciente al documentar su ingestión tanto en cantidad como en frecuencia, por eso es importante el tratamiento integral para evitar las recaídas, pues la conducta es socialmente vergonzosa porque se rompe la promesa de abstinencia y el paciente tenderá a negar o minimizar cualquier ingestión alcohólica en sus entrevistas rutinarias. Pese a esto, los datos evidencian que cerca de 10% de los pacientes tienden a ser alcohólicos crónicos dentro del primer año posterior al trasplante y que cerca de 60% de los trasplantados consumen alcohol en diversos grados dentro de los cinco años posteriores la operación.<sup>26-29</sup>

### COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

El daño al tejido trasplantado y su rechazo pueden ser inmediatos, de forma aguda o crónica. Sin embargo,

los datos muestran que los alcohólicos trasplantados experimentan menor rechazo celular agudo que los trasplantados por otras razones.<sup>30,31</sup> En pacientes que padecían cirrosis alcohólica, cerca de 14% de trasplantados manifiestan rechazo agudo entre 23 y 180 días después de la operación, y 6% tiene rechazo crónico dentro de los cuatro primeros años.<sup>30,31</sup>

Otras complicaciones médicas suceden con igual frecuencia que para cualquier tipo de trasplante. Así, se reportan infecciones por citomegalovirus en 14% de los pacientes, exacerbación de la diabetes mellitus insulino dependiente en 10% e hipertensión sistémica en 33%.<sup>23-25,32</sup> Muchas alteraciones del funcionamiento cerebral que estaban presentes en cirróticos tienden a disminuir una vez hecho el trasplante, pero el restablecimiento del flujo sanguíneo adecuado al encéfalo puede tardar hasta 12 meses.<sup>32-33</sup>

También hay aumento en el riesgo de padecer malignidad *de novo* en los trasplantados. Hay neoplasias entre 6 y 55% de los casos, y el carcinoma escamoso de orofaringe y esófago es el más frecuente entre los 8 y 18 meses posteriores a la operación.<sup>32-34</sup>

### CALIDAD DE VIDA POSTERIOR AL TRASPLANTE

Todos los reportes indican mejoría inmediata en la calidad de vida del trasplantado, incluida la condición de salud y los ámbitos social y psicológico. La incorporación inmediata a la vida productiva es fundamental, no sólo como soporte económico, sino también como estímulo psicológico de pertenencia a una sociedad y una familia.<sup>35-37</sup> De ahí la importancia indiscutible que tiene para este tipo de pacientes el pertenecer a un grupo de apoyo como Alcohólicos Anónimos, para evitar recaídas en el consumo de alcohol y situaciones que ocasionen la reincidencia; con estas precauciones el paciente atenderá con mejor disposición las indicaciones médicas.<sup>37-39</sup>

### CONCLUSIONES

En la consulta es frecuente encontrar pacientes con cirrosis hepática alcohólica cuyo tratamiento médico de sostén ya no es efectivo, por lo que deben solicitar el trasplante hepático para mejorar su calidad de vida.

La decisión de operar debe basarse principalmente en la adecuada vigilancia del progreso del daño hepá-

tico y las condiciones generales de salud del paciente, para asegurar el éxito terapéutico. Datos de estudios de seguimiento demuestran que las personas con cirrosis hepática alcohólica trasplantadas tienen las mismas posibilidades de supervivencia y de mejorar su calidad de vida que los que reciben trasplante hepático por otras razones, siempre y cuando mantengan un estrecho contacto con el médico y eviten la ingestión de alcohol.

Quizás este último punto sea el más difícil de controlar en quien ha padecido alcoholismo, de ahí la importancia de que los pacientes reciban el tratamiento integral que contemple los aspectos médicos, psicológicos y sociales que le rodean, para asegurar que el proceso quirúrgico sea exitoso y la calidad de vida a corto y largo plazos sea óptima.

### REFERENCIAS

1. Roizen R, Kerr WC, Filmore KM. Cirrhosis mortality and per capita consumption of distilled spirits. United States 1949-1994 analysis. *BMJ* 1999;319:666-72.
2. McMaster P. Transplantation for alcoholic liver disease in an era of organ shortage. *Lancet* 2000;355:424-8.
3. Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease: a perspective from Europe. *Liver Transplant Surg* 1998;4: S51.
4. Neuberger J, Adams D, McMaster P. Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. *Br Med J* 1998;317:172-80.
5. Neuberger J, Schulz KH, Day C. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36:130-6.
6. Tome S, Lucey MR. Current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1-15.
7. Veldt BJ, Laine F. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: qualitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-108.
8. Burra P, Mioni D, Cecchetto A. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:716-22.
9. Hoofnagle JH, Kresina T, Fuller RK. Liver transplantation for alcoholic liver disease: executive statement and recommendations. *Liver Transplant Surg* 1997;3:347-52.
10. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:12-25.
11. National Institutes of Health Consensus. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: liver transplantation. *Hepatology* 1984;3:107S.
12. Walter M, Scholler G, Moyzes D. Psychosocial prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:1239-48.
13. Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:302-10.
14. Pageaux GP, Perney P, Larrey D. Liver transplantation for

- alcoholic liver disease. *Addict Biol* 2001;6:301-12.
15. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-27.
  16. Wiesner R, Edwards E, Freeman R. Model for endstage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-104.
  17. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-9.
  18. Poynard T, Barthelmy P, Fratte S. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a case control study and simulated controls. *Lancet* 1994;344:502-11.
  19. Sherman D, Williams R. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1995;23:474-81.
  20. Kenngott S, Gerbes AL, Schauer R, Bilzer M. Rapid development of esophageal squamous cell carcinoma after liver transplantation for alcohol-induced cirrhosis. *Transplant Int* 2003;16:639-49.
  21. Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. *Lancet Oncol* 2004;5:409-18.
  22. Veilhan LA, Adam R. Alcoholic liver cirrhosis. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Presse Med* 2001;30:1170-82.
  23. Anand A, Ferraz-Neto B, Nightingale PJ. Liver transplantation for alcoholic liver disease. Evaluation of a selection protocol. *Hepatology* 1997;25:1478-84.
  24. Mackie J, Groves K, Hoyle A. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001;7:418-23.
  25. Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36:793-802.
  26. Pereira SP, Williams R. Alcohol relapse and functional outcome after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:204-5.
  27. Pageaux GP, Bismuth M, Perney P. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol* 2003;38:629-39.
  28. Fuller RK. Definition and diagnosis of relapse to drinking. *Liver Transplant Surg* 1997;3:258-63.
  29. Tang H, Boulton R, Gunson B, Hubscher S, et al. Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. *Gut* 1998;43:140-53.
  30. Berlakovich GA, Rockenschaub S, Taucher S. Underlying disease as a predictor for rejection after liver transplantation. *Arch Surg* 1998;133:167-75.
  31. Farges O, Saliba F, Farhman H. Incidence of rejection and infection after liver transplantation as a function of the primary disease: possible influence of alcohol and polyclonal immunoglobulins. *Hepatology* 1996;23:240-51.
  32. Platz KP, Mueller AR, Spree E. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplant Int* 2000;13:S127.
  33. Dam M, Burra P, Tedeschi U. Regional cerebral blood flow changes in patients with cirrhosis assessed with 99mTc-HMPAO single-photon emission computed tomography: effect of liver transplantation. *J Hepatol* 1998;29:78-85.
  34. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M. Increased cancer risk after liver transplantation. *Hepatology* 2001;34:84-97.
  35. De Bona M, Ponton P, Ermani M. The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychosocial distress before and after liver transplantation. *J Hepatol* 2000;33:609-17.
  36. Cowling T, Jennings LW, Jung GS, Goldstein RM, et al. Comparing quality of life following liver transplantation for Laennec versus non-Laennec's patients. *Clin Transpl* 2000;14:115-21.
  37. Pereira SP, Howard LM, Muiesan P, Rela M, et al. Quality of life after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2000;6:762-70.
  38. Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplant Int* 2000;13:129-37.
  39. Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM. Societal reintegration after liver transplantation. Findings in alcohol-related and non-alcohol related transplant recipients. *Ann Surg* 2004;239:93-107.



## Evaluación del estado nutricional del paciente geriátrico

Heriberto Augusto Martínez Camacho,\* Arnulfo García Mena,\*\* José Rogelio González Ramírez Benfield\*\*\*

### RESUMEN

Los problemas nutricionales complican la evolución de los pacientes geriátricos y aumentan su morbilidad y mortalidad. Tres factores principales modifican los requerimientos nutricionales por cambios debidos a la edad: alteraciones en la cantidad de la actividad física, en el peso y en la composición corporal. Como las señales iniciales de discapacidad en su desempeño funcional se consideran propias del envejecimiento, se obvia su impacto sobre el estado nutricional. La población geriátrica disminuye su actividad física y participación social (por depresión, insolvencia económica y abandono), y es la más heterogénea por su gran variedad de cambios celulares, fisiológicos (concentraciones de hemoglobina, grado de función tiroidea y menor tolerancia a la glucosa, etc.) y en la composición corporal, que unidos a otros factores (cambios en la cavidad oral, el sistema gastrointestinal y declinación de los sentidos del gusto y olfato) modifican su estado nutricional. La evaluación de dicho estado en estos pacientes es complicada (los parámetros antropométricos varían mucho por el envejecimiento), pero existen herramientas que han demostrado gran utilidad en el ámbito domiciliario y hospitalario para establecer el pronóstico de morbilidad y mortalidad relacionado con el estado nutricional y el tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** paciente geriátrico, estado nutricional, evaluación.

### ABSTRACT

Nutritional problems complicate the evolution of geriatric patients and increase their morbidity and mortality. Three main factors modify the nutritional requirements due to age changes: physical activity alterations, weight changes and body composition changes. As early signs of disability in functional performance are considered part of aging, its impact on the nutritional state is ignored. Geriatric population reduces its physical activity and social participation (due to depression, economic hardship and abandonment), and is the most heterogenic because of its great variety of cellular, physiological (hemoglobin levels, thyroid function level, reduced glucose tolerance, etc.) and body composition changes, that linked to other factors (oral cavity and gastrointestinal system changes, and diminished taste and smell senses) contribute to change their nutritional state. Its evaluation is very difficult (significant variation of anthropometric parameters due to aging), but there are tools that have demonstrated a great utility in domiciliary and hospitalized patient assessment, and to establish a prognostic of morbidity and mortality associated to nutritional state, and its timely treatment.

**Key words:** geriatric patient, nutritional state, assessment.

Los problemas nutricionales a menudo complican la evolución de los pacientes geriátricos con enfermedades críticas, y aumentan la morbilidad y mortalidad de los hospitalizados. Por eso para aumentar su oportunidad de mejor evolución y pronóstico deben detectarse pronto

los factores de riesgo de desnutrición y la propia desnutrición, así como establecerse el tratamiento oportuno.

### CAMBIOS CON LA EDAD Y NUTRICIÓN

Se suele distinguir entre los conceptos *diferencias de la edad y cambios con la edad*. El primero se considera mediante estudios comparativos de cohorte entre diferentes edades, en los que sobre todo se observan modificaciones de las costumbres entre diferentes generaciones. El segundo se refiere a los datos recolectados en estudios longitudinales que dan seguimiento a las modificaciones en la actividad física, la ingestión calórica y las variantes de la composición corporal de un grupo, y que informan sobre el comportamiento de los cambios corporales y metabólicos con el paso del tiempo.<sup>1</sup>

\* Médico internista, profesor de pregrado en la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Profesor titular del curso de posgrado en medicina interna.

\*\* Médico internista y geriatra adscrito al servicio de geriatría.

\*\*\* Médico residente de primer año.  
Hospital General Vasco de Quiroga, ISSSTE, Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Heriberto Augusto Martínez Camacho.  
Hospital General Vasco de Quiroga, ISSSTE, Morelia, Michoacán.  
E-mail: herimarcam@hotmail.com

Recibido: diciembre, 2006. Aceptado: marzo, 2007.

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

Dichos estudios permitieron establecer tres principales factores que modifican los requerimientos nutricionales:<sup>2</sup> los cambios en la cantidad de actividad física,<sup>1</sup> en el peso y en la composición corporal; de hecho, se observó que los requerimientos de una persona de 60 años son similares a los de otra de 30.<sup>3</sup> Estudios más recientes informan que dichos requerimientos se modifican cerca del octavo decenio de la vida con importante decremento porcentual de la ingestión (cuadro 1).<sup>4</sup>

**Cuadro 1.** Decremento porcentual en el sexto decenio de la vida

Calorías y nutrientes	Decremento (% de la ingestión)
Calorías	19
Proteínas	24
Grasa	30
Carbohidratos	8
Calcio	18
Hierro	29
Acido ascórbico	31
Vitamina D	16

#### En la cantidad de actividad física

El desempeño funcional del paciente geriátrico se subestima, como las señales iniciales de discapacidad en etapas tempranas se consideran propias del envejecimiento, se pierde de vista que son de gran impacto sobre su estado nutricional. Esto se observa en las actividades de la vida diaria, tareas que se desempeñan para el cuidado personal, como acudir a la tienda para conseguir víveres, prepararse alimentos o incluso el uso del teléfono, etc. La incapacidad para desempeñar todas estas actividades se considera factor de riesgo de desnutrición, y conforme aumenta su número y deterioro es mayor el riesgo. Son múltiples los factores que ocasionan este deterioro, y se engloban en tres principales grupos de funciones: *a)* espirituales y psicosociales; *b)* físicas y *c)* cognitivas.<sup>5</sup>

Los pacientes geriátricos tienen clara disminución de la actividad física así como de la participación social, influenciada por trastornos como la depresión, la insolvencia económica y el abandono. Con la edad avanzada aumenta la frecuencia de enfermedades crónicas y degenerativas, que de suyo limitan la actividad física y la capacidad cognitiva, y aceleran el proceso de discapacidad aumentando el riesgo de desnutrición. Entre las enfermedades que más

condicionan la discapacidad están principalmente la cerebrovascular, las demenciales, la de Parkinson y las osteoarticulares.

#### En el peso y la composición corporal

Respecto de estos dos factores, la población geriátrica es la más heterogénea y en ella existe una gran gama de variaciones relacionadas con la edad. Debido a muchos y diversos cambios celulares y fisiológicos, incluida la reducción de la densidad ósea, hay modificaciones en la composición corporal.<sup>2</sup> A finales del sexto decenio el peso comienza a declinar y el porcentaje de grasa aumenta, con modificaciones en su distribución (mayor en el tronco y menor en las extremidades);<sup>6</sup> disminuyen la masa muscular y el porcentaje de agua corporal total, y la estatura promedio declina casi 4.9 cm en los hombres y 2.9 cm en las mujeres.<sup>2</sup> Es normal que por el envejecimiento las necesidades calóricas disminuyan entre 2 y 5% por cada decenio de vida, con el concomitante decremento en el peso; para los hombres inicia entre los 55 y 60 años de edad, y para las mujeres entre los 65 y 75.<sup>7</sup>

#### Envejecimiento y estándar de normalidad

Los pacientes geriátricos experimentan diversos cambios fisiológicos, en la concentración de la hemoglobina,<sup>8</sup> en los grados de fijación del yodo a las proteínas del plasma<sup>9</sup> y en la capacidad de la glándula tiroidea<sup>10</sup> para captar I<sup>131</sup>, que también disminuye su capacidad de respuesta ante los estímulos fisiológicos,<sup>11</sup> además de decremento en la tolerancia a la glucosa.<sup>12</sup> Disminuyen las reservas de hierro, tiamina y riboflavina, principalmente en pacientes de bajos recursos.<sup>13</sup> La reabsorción del calcio y su metabolismo en riñones y piel se modifican por los cambios propios de la edad.<sup>2</sup> Todas estas variaciones hacen que la evaluación nutricional con métodos convencionales de un paciente geriátrico reporte valores por debajo de los percentiles establecidos para la población general.

#### Otros factores que modifican el estado nutricional

*Cavidad oral:* El 40% de la población geriátrica carece de piezas dentarias y su reemplazo por prótesis dificulta la masticación y altera el gusto, lo que disminuye el apetito.<sup>14</sup> La mucositis, la xerostomía por disfunción

glandular, las caries dentales y la gingivitis disminuyen la capacidad para ingerir toda la ración de alimentos, y también alteran el gusto.<sup>2</sup> Las alteraciones de la deglución secundarias a trastornos neuromotores también dificultan la ingestión de alimentos.<sup>15</sup>

*Sistema gastrointestinal:* La disminución de las células parietales disminuye la producción de ácido, lo que modifica la absorción de múltiples nutrientes, como la vitamina B, el hierro y el ácido fólico.<sup>2</sup> También el dolor abdominal crónico por ingestión de alimentos limita la dieta de los pacientes.<sup>16</sup>

*Sentidos del gusto y el olfato:* Con la edad declina el número de papilas gustativas, y después del quinto decenio de la vida también el olfato declina tan rápidamente que para el octavo decenio la detección del olor es del 50%. Lo que condiciona la disminución del gusto por la comida y contribuye a padecer desnutrición.<sup>2</sup>

## EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

La evaluación del estado nutricional de los pacientes geriátricos es más compleja que la de los jóvenes, pues los parámetros antropométricos varían mucho, por cambios en la estatura, la distribución del tejido celular subcutáneo, la turgencia y elasticidad de la piel, el porcentaje de líquidos corporales y los parámetros bioquímicos, que la dificultan.

La desnutrición proteica y calórica del paciente geriátrico se evaluaba mediante la *Nutrition Screening Initiative* (NSI, iniciativa para la evaluación nutricional), una herramienta de autoevaluación de diez puntos desarrollada por la *American Academy of Family Physicians*, que con seis puntos o más sugiere alto riesgo de desnutrición, seguida de dos fases de evaluación por profesionales de la salud,<sup>17</sup> pero este instrumento parece ser poco conclusivo y específico, e incluso ya fue discontinuado.<sup>18</sup>

La *Mini Nutritional Assessment* (MNA, mini evaluación nutricional) fue probada en diferentes situaciones y se compone por un cuestionario de evaluación en aspectos generales y dietéticos, medidas antropométricas y marcadores biológicos. Permite clasificar al paciente en riesgo de desnutrición o desnutrición en menos de 15 minutos. Su versión corta (MNA-SF, MNA-*Short-form*) se completa en tres minutos y ha sido validada en la comunidad geriátrica.<sup>19</sup>

También se diseñó un sistema de evaluación nutricional para profesionales de la salud que atienden a domicilio y familiares de pacientes geriátricos denominado *Determine Your Nutritional Health* (determina tu salud nutricional), que se basa en una lista de datos que determinan si los pacientes están en riesgo de desnutrición y requieren intervención profesional (que emplea la mnemotécnica *DETERMINE Warning Signs*, determine los signos de peligro).

Estos sistemas de evaluación han demostrado gran utilidad en la evaluación de la salud nutricional del paciente geriátrico en el ámbito domiciliario o la consulta externa (cuadro 2);<sup>20</sup> sin embargo, sus parámetros no se utilizan para evaluar a los hospitalizados. Las guías de la *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) recomiendan combinar el índice de masa corporal (IMC, en kg/m<sup>2</sup>) y la *Malnutritional Universal Screening Test* (MUST, prueba universal para la evaluación de la desnutrición),<sup>21</sup> y el *Programme National Nutrition Santé* (PNNS, programa nacional de salud nutricional) de Francia recomienda el *Nutritional Risk Index* (NRI, índice de riesgo nutricional) para evaluar a todo paciente adulto hospitalizado.<sup>22</sup>

### Cuadro 2. Mnemotécnica DETERMINE los signos de peligro

---

<i>Disease</i> (Enfermedad).
<i>Eats poorly</i> (Come poco).
<i>Tooth loss/Mouth pain</i> (Pérdida de dientes/Dolor oral).
<i>Economic hardship</i> (Insolvencia económica).
<i>Reduced social contact</i> (Contacto social reducido).
<i>Multiple medicines</i> (Múltiples medicamentos).
<i>Involuntarie weight loss/gain</i> (Pérdida o ganancia de peso involuntaria).
<i>Needs assistance in self care</i> (Necesita ayuda para su cuidado personal).
<i>Elder years above age 80</i> (Edad avanzada mayor de 80 años).

---

En clínica se ha valorado la relación de las concentraciones de albúmina con el estado nutricional, y sus valores normales se consideran entre 3.8 y 5 g/dL. Reuben y colaboradores encontraron que los pacientes geriátricos con albúmina menor a 3.8 g/dL están en riesgo alto de requerir servicios hospitalarios.<sup>23</sup> El valor de albúmina menor a 3.6 g/dL se relaciona con incremento significativo del riesgo de muerte en estos pacientes,<sup>24,25</sup> y el valor en el límite de 3.0 g/dL se relaciona con riesgo alto de muerte.<sup>22</sup> Estos parámetros no

se aplican a los pacientes con padecimientos concomitantes que modifican las concentraciones de albúmina independientemente del estado nutricional, como en los casos de enfermedad hepática avanzada, insuficiencia renal crónica terminal y alteraciones electrolíticas.

Es difícil establecer el peso ideal del paciente geriátrico,<sup>26</sup> pues sólo la mitad recuerda su peso usual e incluso bajo cuidado profesional rara vez son pesados.<sup>27</sup> Por lo anterior un estudio prospectivo controlado desarrolló el *Geriatric Nutritional Risk Index* (GNRI, índice de riesgo nutricional geriátrico), que calcula el peso ideal de los pacientes con base en la ecuación de Lorentz para el peso (LoW).

A continuación se presentan las ecuaciones que se requirieron para establecer el GNRI. Como se dificulta medir a los pacientes, sobre todo a los que son incapaces de levantarse de la cama, la estatura se estima con base en la altura de la rodilla (KH, *knee height*) y mediante la siguiente ecuación:<sup>28</sup>

Para hombres: altura (cm) = [2.02 X KH (cm)] - [0.04 X edad (a)] + 64.19<sup>29</sup>

Para mujeres: altura (cm) = [1.83 X KH (cm)] - [0.24 X edad (a)] + 84.88<sup>30</sup>

La medición de la altura de la rodilla (KH) se realiza con cinta métrica y en la cara lateral desde el talón hasta la articulación femorotibial. Se pesa al paciente y se calcula el peso ideal mediante la ecuación de Lorentz (LoW):

Para hombres: altura - 100 - [(A - 150)/4]<sup>31</sup>

Para mujeres: altura - 100 - [(A - 150)/2.5]<sup>32</sup>

La fórmula del GNRI es:

GNRI = [1.489 X albúmina (g/dL) + [41.7 X (peso/LoW)]<sup>33</sup>

Los resultados así obtenidos permiten la clasificación en cuatro grupos, y se encontró relación entre el GNRI, los valores de albúmina, el cociente peso/LoW y el riesgo de complicaciones infecciosas en el plazo de seis meses (cuadros 3 y 4).<sup>34</sup>

Las principales complicaciones a seis meses fueron neumonía e infección de vías urinarias, sólo infección

**Cuadro 3.** Clasificación en cuatro grupos

GNRI	Albúmina	Peso/LoW	Riesgo
<82	<3.0 g/dL	1	Sin riesgo
82-92	3.0-3.5 g/dL	1	Riesgo bajo
92-98	3.5-3.8 g/dL	0.95	Riesgo moderado
>98	>3.8 g/dL	<0.9	Riesgo alto

**Cuadro 4.** Riesgo nutricional relacionado

Complicación a seis meses	Riesgo alto	Riesgo moderado	Riesgo bajo	Sin riesgo
Muerte (%)	50	19	16	3
Infección (%)	44	47	37	15

de vías urinarias, septicemia, erisipela, enteritis, artritis infecciosa y úlceras por decúbito con infección concomitante.

Cuando se compararon los resultados del GNRI con los valores antropométricos (IMC) se probó que la relación de su gravedad no era significativa, y que el GNRI es mejor que la evaluación con sólo las concentraciones de albúmina o el IMC (los valores de albúmina sólo son significativos en pacientes con desnutrición grave).<sup>34</sup>

## CONCLUSIÓN

Como la composición corporal del paciente geriátrico se modifica, existen diferencias y cambios debidos a la edad que lo ponen en gran peligro de desnutrición o de hecho en estadios de desnutrición graves sin que se adviertan en forma temprana. Los cambios en los porcentajes de líquidos, en los depósitos de grasa y masa muscular, y la progresiva discapacidad para realizar las actividades cotidianas tan simples como contestar el teléfono o ir a las tiendas, inician el proceso de desnutrición.

Por esto se diseñaron sistemas de evaluación nutricional para los profesionales de la salud que los atienden a domicilio y sus familiares (MNA, DETERMINE, etc.) o para los casos hospitalarios (GNRI). Dichos sistemas han probado su gran utilidad para predecir el riesgo de desnutrición y sus complicaciones concomitantes, y son recomendados por autoridades en el control de la nutrición.

El siguiente reto es que cada institución elija el que considere mejor y lo emplee para intervenir de

manera oportuna, pues en ocasiones se menosprecia al paciente geriátrico o se le considera caso poco recuperable. No obstante su edad avanzada, es un paciente que merece el esfuerzo para ofrecerle la mejor calidad de vida.

## REFERENCIAS

- Shock NW. Current trends in research on the physiological aspects of aging. *J Am Geriatr Soc* 1967;15(11):995-1000.
- Adil A. Nutrition. In: Duthie EH, Katz PR. *Practice of geriatrics*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998;pp:145-58.
- Durnin JV. Dietary intake of the elderly. In: Anderson WF, Isaacs B, editors. *Current achievements in geriatrics*. 1<sup>st</sup> ed. London: Cassell, 1964.
- Exton-Smith AN, Stanton BR. Report of an investigation of the dietary of elderly women living alone. 1<sup>st</sup> ed. London: King Edward's Hospital Fund, 1965.
- Ensberg M, Gerstenlauer C. Incremental geriatric assessment. *Prim Care* 2005;32(3):619-43.
- Geriatric Assessment Center of Michigan. *Functional assessment of the older adult: incremental assessment*. Washington, DC: International Life Sciences Institute, 2003.
- Andres R. Age and obesity. In: Brownell KD, Fairburn CG, editors. *Eating disorders and obesity: a comprehensive handbook*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Guilford Press, 1995;pp:449-52.
- Anderson WF. *Practical management of the elderly*. 1<sup>st</sup> ed. Oxford: Blackwell, 1967.
- Gaffney GW, Gregerman RI, Yiengst MJ, Shock NW. Serum protein-bound iodine concentration in blood of euthyroid men aged 18 to 94 years. *J Gerontol* 1960;15:234-41.
- Gaffney GW, Gregerman RI, Shock NW. Relationship of age to the thyroidal accumulation, renal excretion and distribution of radioiodide in euthyroid man. *J Clin Endocrinol Metab* 1962;22:784-94.
- Baker P, Gaffney GW, Shock NW, Landowne M. Physiological responses of five middle-aged and elderly men to repeated administration of thyroid stimulating hormone (thyrotropin; TSH). *J Gerontol* 1959;14(1):37-47.
- Andres R. Aging, disease, standards of normality; diabetes mellitus as a prototype. *Proc. 7<sup>th</sup> Intern. Congr. Gerontol. Vienna*, vol. 1, 1966.
- Dibble MV, Brin M, Thiele VF, Peel A, et al. Evaluation of nutritional status of elderly subjects, with a comparison between fall and spring. *J Am Geriatr Soc* 1967;15(11):1031-61.
- Geissler CA, Bates JF. The nutritional effects of tooth loss. *Am J Clin Nutr* 1984;39(3):478-89.
- Ashley J, Duggan M, Sutcliffe N. Speech, language, and swallowing disorders in the older adult. *Clin Geriatr Med* 2006;22(2):291-310.
- Martinez J, Mattu A. Abdominal pain in the elderly. *Emerg Med Clin North Am* 2006;24(2):371-88.
- The Nutrition Screening Initiative (NSI). Report of nutrition screening 1: toward a common view. Washington DC: Nutrition Screening Initiative, 1991.
- Rush D. Evaluating the nutrition screening initiative. *Am J Public Health* 1993;83(7):944-5.
- Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(6):M366-72.
- Noel M, Reddy M. Nutrition and aging. *Prim Care* 2005;32(3):659-69.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, et al. ESPEN Guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22(4):415-21.
- Hasselmann M, Alix E. Tools and procedures for screening for malnutrition and its associated risks in hospital. *Nutr Clin Metabol* 2003;17:218-26.
- Reuben DB, Keeler E, Seeman TE, Sewall A, et al. Development of a method to identify seniors at high risk for high hospital utilization. *Med Care* 2002;40(9):782-93.
- Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorokin JD. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA* 1994;272(13):1036-42.
- Antonelli IR, Landi F, Pagano F, Capparella O, et al. Changes in nutritional status during the hospital stay: a predictor of long-term survival. *Aging (Milano)* 1998;10(6):490-6.
- Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Diet Assoc* 2001;101(1):28-34;quiz 35-6.
- Robbins LJ. Evaluation of weight loss in the elderly. *Geriatrics* 1989;44(4):31-4,37.
- Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(2):116-20.
- Constans T, Bacq Y, Brechot JF, Guimot JL, et al. Protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(3):263-8.
- Larsson J, Unosson M, Ek AC, Nilsson L, et al. Effect of dietary supplement on nutritional status and clinical outcome in 501 geriatric patients: a randomized study. *Clin Nutr* 1990;9(4):179-84.
- Füllöp T, Herrmann F, Rapin H. Prognostic role of albumin and pre-albumin levels in elderly patients at admission to a geriatric hospital. *Arch Gerontol Geriatr* 1991;12:31-9.
- Sullivan DH, Bopp MM, Roberson PK. Protein-energy undernutrition and life-threatening complications among the hospitalized elderly. *J Gen Intern Med* 2002;17(12):923-32.
- Pablo AM, Izaga MA, Alday LA. Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional scores. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(7):824-31.
- Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 2005;82(4):777-83.



## Candidemia en pacientes críticamente enfermos sin neutropenia: lo que el internista debe saber

Adrián Camacho-Ortiz,\* Félix H. Rositas Noriega,\*\* Javier Ramos Jiménez\*\*

### RESUMEN

La candidemia es una enfermedad con elevada prevalencia en los hospitales, principalmente en la unidad de cuidados intensivos, que resulta en elevada mortalidad. En el decenio de 1990 disminuyeron las infecciones nosocomiales ocasionadas por *C. albicans*, pero incrementaron los casos originados por *C. glabrata*. Estos casos se atribuyeron a la elevada prescripción de fluconazol e itraconazol, aprobados por la FDA, y a su relación con infecciones de especies no *albicans*. Los pacientes críticamente enfermos son más susceptibles de padecer candidemia e infecciones profundas por *Candida*. El diagnóstico requiere sospecha significativa y del análisis de los factores predisponentes, pues los ensayos de laboratorio no son muy específicos y los cultivos tienen poca sensibilidad. Es importante identificar las especies de *Candida*, ya que tienen diferentes mecanismos de resistencia. Se dispone de gran variedad de medicamentos antifúngicos para el tratamiento de la candidemia; entre éstos, la anfotericina B, fluconazol, caspofungina o combinaciones de anfotericina B y fluconazol se prescriben con mayor frecuencia. Algunos fármacos (posaconazol, ravuconazol, micafungina y anidulafungina) aún se investigan y se pronostican resultados prometedores.

**Palabras clave:** *Candida*, críticamente enfermo, candidemia, antifúngicos.

### ABSTRACT

Candidemia is an entity that is prevalent in the hospital setting and is associated with high mortality. In the last decade there have been major epidemiological changes in *Candida* blood borne infections (especially non-*albicans* species), strongly associated with the introduction of azoles. Critically ill patients often have multiple risk factors for developing candidemia and deep *Candida* infections. Diagnosis of this entity still relies mainly on clinical grounds and on high medical suspicion because laboratory assays are not very specific and cultures are not a hundred percent sensitive. Species identification is important in guiding treatment because species like *C. glabrata* and *C. krusei* are fluconazole resistant. There is a great array of antifungal medications of which some are well know for them effectiveness but also for them toxicity and adverse effects; newer medications like caspofungin have demonstrated similar antifungal activity with a better safety profile. Voriconazole and posaconazole have very promising results and could be the medications of choice in the future.

**Key words:** *Candida*, critically ill, candidemia, antifungal.

Cuando los médicos tratan a pacientes con sepsis, piensan en un agente causal de origen bacteriano como primera posibilidad y dejan en segundo término a otros

microorganismos. Si no observan manifestaciones obvias, entonces realizan exámenes de infiltrados pulmonares, cultivos urinarios y sitios de punción infectados; sin embargo, no consideran otros tipos de infecciones y cuando lo hacen es demasiado tarde.

La candidemia es una enfermedad con elevada prevalencia en los hospitales, principalmente en la unidad de cuidados intensivos, que resulta en elevada mortalidad.

Este trabajo revisa la epidemiología, los factores de riesgo y el tratamiento de la candidemia en pacientes adultos sin neutropenia.

### ¿Qué es la candidemia y cuál es su epidemiología?

La candidemia es la coexistencia o el aislamiento de especies de *Candida* en la sangre; es la manifestación

\* Residente de medicina interna.

\*\* Profesor del Departamento de Medicina Interna y Servicio de Infectología.  
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Adrián Camacho Ortiz. Departamento de Medicina Interna, Oficina de Residentes (segundo piso), Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Madero y Gonzalitos S/N, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: 81 83485098, 81 83467800, ext. 257. Fax.: 81 83 337798. E-mail: acamacho\_md@yahoo.com

Recibido: enero, 2007. Aceptado: marzo, 2007.

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

de un proceso transitorio que resulta en diseminación aguda o crónica. Desde 1979 han aumentado las sepsis ocasionadas por *Candida spp.*<sup>1</sup> En Estados Unidos se reportaron 25 mil casos entre 1999 y 2000. El estudio SCOPE<sup>2</sup> informó que 8% de las infecciones de origen hematológico fueron causadas por *Candida spp.* y su mortalidad se registró en 40% de los pacientes; este estudio tuvo la mortalidad más elevada relacionada con un solo microorganismo.

Una investigación en pacientes intervenidos quirúrgicamente demostró que la prevalencia de candidemia fue de 9.2%, cuya mortalidad correspondió a 41% de infecciones originadas por *Candida spp.* en comparación con 8% ocasionadas por otros microorganismos.<sup>3</sup> En el decenio de 1990 disminuyeron los casos de candidemia nosocomial (pacientes en la unidad de cuidados intensivos) ocasionados por *C. albicans*, pero incrementaron los casos originados por *C. glabrata*.<sup>4,5</sup> Estos casos se atribuyeron a la elevada prescripción de fluconazol e itraconazol, aprobada por la FDA, y a su relación con infecciones por especies no *albicans*<sup>6</sup> (véase ¿Por qué *Candida glabrata* está en ascenso?).

### Microbiología

Se conocen más de 200 especies de *Candida*, pero sólo 10% producen infección en los humanos. Este microorganismo es un habitante normal de la piel, la mucosa gastrointestinal y los genitales.<sup>7</sup> *Candida albicans* es la especie que se aísla con mayor frecuencia en los humanos.<sup>4,7</sup> Todas las especies producen blastoconidias, la mayor parte pseudohifas y, algunas, hifas verdaderas y clamidiosporas. Las colonias de *Candida* se distinguen, según la especie, por ser de color crema o amarillentas y la textura puede ser pastosa, lisa brillante o seca y arrugada.

Las especies de *Candida* tienen diferentes mecanismos de resistencia a los fármacos relacionados con los cambios estructurales en su pared celular y con los blancos antifúngicos; éstos se eliminan por bombas de flujo externo. Forman biopantallas y mutan sus receptores para prevenir la penetración del fármaco, y modifican las vías metabólicas para eliminar los antifúngicos rápidamente. El reemplazo de moléculas de ergosterol por formas más saturadas previene la unión con el antifúngico.<sup>7-10</sup>

### ¿Cuáles son los factores de riesgo para padecer candidemia?

Hay diversas situaciones que hacen susceptible a cualquier paciente para padecer candidiasis invasora y candidemia. Bross y su grupo identificaron varios factores de riesgo en pacientes sin leucemia, incluidas: vías o métodos de administración de línea central (OR 26.4; IC 95%, 1.5 a 451.1), catéter vesical (OR 13.0; IC 95%, 1.3 a 131.4), administración previa de dos o más antibióticos (OR 25.1, IC 95%, 2.1 a 318), azotemia (OR 22.1, IC 95%, 2.2 a 223.2), traslado de otro hospital (OR 21.3, IC 95%, 1.7 a 274.5), diarrea (OR 10.2, IC 95%, 1.03 a 101.4) y candiduria (OR 27.0, IC 95%, 1.7 a 423.5).<sup>11</sup>

La infección por especies de *Candida* fuera del torrente sanguíneo aumenta el riesgo de candidemia.<sup>12-14</sup> Wey y sus colaboradores demostraron que la prescripción de varios antibióticos y la duración del tratamiento aumentan el riesgo de padecer candidemia.<sup>12</sup> El número de antibióticos administrados, previos a la infección, incrementó el riesgo 1.7 veces por unidad. En los pacientes a quienes se administraron tres a cinco antibióticos antes de padecer candidemia tuvieron riesgo relativo de 12.5 (IC 95%, 2.95 a 52.91) ya quienes se prescribieron más de cinco antibióticos, de 30.51 (IC 95%, 5.23 a 178.02). Además, el periodo de tratamiento incrementó la probabilidad de candidemia, con riesgo relativo de 1.17 (IC 95%, 2.78 a 44.82), cuando la duración fue mayor a 28 días. La administración mediante procedimiento traumáticos, como líneas arteriales, catéteres de Swan-Ganz y sondas urinarias, por periodos prolongados, favorece la susceptibilidad de candidemia.<sup>11-13</sup> La neutropenia es uno de los factores de riesgo más importantes para padecer candidemia,<sup>11,15-17</sup> especialmente los casos de neutropenia grave (cuentas menores a 100 neutrófilos/mL).<sup>13</sup> Otros factores predisponentes se describen en el cuadro 1.

### ¿Es importante la identificación de la especie?

Se han identificado seis especies de *Candida* que se relacionan con infección en los humanos (cuadro 2), de las cuales *C. glabrata* y *C. krusei* son muy resistentes al itraconazol y fluconazol. En un estudio se aisló 10 a 15% de *C. glabrata* y resultó resistente al fluconazol. También, 46 a 53% de *C. glabrata* y 31% de *C. krusei* fueron resistentes a itraconazol.<sup>18</sup> *Candida lusitanae* fue resistente a la anfotericina B y algunos aislamientos de

**Cuadro 1.** Factores de riesgo para el desarrollo de candidemia en pacientes adultos

Infección ocasionada por <i>Candida spp.</i>	Corticoesteroides
Edad mayor a 40 años	Trasfusiones múltiples
Administración previa de antibióticos	Bloqueadores H <sub>2</sub>
Neutropenia	Estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos
Acceso vascular	Puntuación de gravedad elevada
Sondeo vesical	Ventilación mecánica invasora
Nutrición parenteral total	Quemaduras
Intervención quirúrgica abdominal	Diarrea
Diabetes	Quimioterapia
Insuficiencia renal	Profilaxis antifúngica

*C. tropicalis* y *C. glabrata* también mostraron resistencia. Se ha demostrado que las preparaciones lipídicas no interfieren con la resistencia.<sup>18-19</sup>

Las especies citadas en el cuadro 2 se relacionan con candidemia y candidiasis invasora, además de vincularse de manera directa con la edad de los pacientes; por ejemplo, *C. glabrata* incrementa conforme los pacientes envejecen y *C. parapsilopsis* predomina en las unidades de cuidados intensivos neonatales.<sup>20</sup> A pesar de esto, no se puede identificar a la especie con el simple diagnóstico de candidemia; por lo tanto, es importante identificar el tipo de especie de *Candida*.

**Cuadro 2.** Especies de *Candida* identificadas con mayor frecuencia en los humanos

<i>C. albicans</i>
<i>C. glabrata</i>
<i>C. krusei</i>
<i>C. tropicalis</i>
<i>C. parapsilopsis</i>
<i>C. lusitaniae</i>

### ¿Por qué *Candida glabrata* está en ascenso?

A finales del decenio de 1980 se aprobó la prescripción de fluconazol e itraconazol. Con estos agentes se observó prescripción desmedida para la profilaxis de pacientes con tumores, neutropenia, intervenciones quirúrgicas o en periodo postrasplante. Varias investigaciones relacionan a esta estrategia profiláctica con disminución de infecciones y mortalidad elevada;<sup>21-23</sup> sin embargo, varias pruebas señalan que la prescripción de azoles se vincula, en parte, con la infección por especies no *albicans*.<sup>15,24,25</sup> Nguyen y su grupo reportaron que 13% de las candidemias

ocurrieron en pacientes que recibieron, previamente, agentes antifúngicos sistémicos. Las candidemias que se producían en estos pacientes fueron ocasionadas por especies no *albicans* ( $p = 0.0005$ ). Las especies identificadas con la prescripción de fluconazol fueron *C. parapsilopsis* y *C. Krusei*, mientras que *C. glabrata* se observó con la administración de anfotericina B.<sup>26</sup> A pesar de esta relación, la resistencia contra los azoles se ha reportado estable en el último decenio.<sup>27</sup>

### ¿Cómo realizar el diagnóstico?

Aún no se establece un examen para realizar el diagnóstico de candidemia, ya que no hay diferencia clínica entre ésta y la sepsis ocasionada por otros microorganismos (fiebre, escalofríos, hipotensión, etc.). El diagnóstico requiere de sospecha significativa y del análisis de los factores predisponentes. En ocasiones, la oftalmoscopia muestra exudados algodonosos, pero este hallazgo es inconstante. El método de lisis-centrifugado (Isolator®) es sensible para la detección de *Candida*; sin embargo, cerca del 50% de los cultivos son positivos en los pacientes con candidemia. Entre los métodos automatizados, Bactec® y BacT/Alert® son excelentes por su capacidad para extraer las levaduras de la sangre.<sup>28</sup> La relación entre los factores de riesgo y el porcentaje de hemocultivos positivos señala que con tres factores de riesgo son positivos 22.5% de los pacientes y con seis factores son positivos hasta 77.5%.<sup>29</sup> La reacción en cadena de la polimerasa tiene especificidad muy baja y es muy costosa. Hay pruebas que utilizan sondas de ácidos nucleicos e hibridación *in situ* para detectar *C. albicans* en la sangre y en cuestión de horas determinan el tipo de especie.<sup>28</sup> El (1-3)  $\beta$ -D-Glucan es un componente de la pared de varios hongos patógenos, su detección sérica está aprobada por la FDA para las micosis invasoras y fungemias.<sup>28</sup> Aunque no es exclusivo de las especies de *Candida*, la aplicación de esta prueba, como comprobación, permite iniciar el tratamiento antifúngico temprano. La identificación de antígenos y anticuerpos se ha estudiado sola o en combinación con hemocultivos para aumentar su sensibilidad.<sup>30-32</sup>

### ¿Cuál es el mejor tratamiento?

La candidemia puede originar infecciones profundas y resultar en candidemia persistente si no se reconoce

a tiempo; la evolución de la enfermedad puede ocasionar la muerte.

Se dispone de gran variedad de medicamentos antifúngicos para el tratamiento de la candidemia. Las guías actuales sugieren el tratamiento agresivo con anfotericina B, fluconazol, caspofungina o una combinación de anfotericina B y fluconazol en los casos comprobados o presuntos de candidemia. La decisión del tratamiento inicial depende de la experiencia del clínico, la exposición previa al fármaco, el tipo de medicamento, la disponibilidad y los efectos adversos.<sup>18</sup>

Se ha demostrado elevada mortalidad por cada día de retraso del tratamiento antifúngico. Garey y sus colaboradores reportaron la mortalidad del 15% de los pacientes cuando se inició el tratamiento con fluconazol en el día cero; 24% con un día de retraso; 37% con dos días y 41% con tres o más días.<sup>33</sup> Además, el retraso en el inicio del tratamiento originó complicaciones, como endoftalmítis, endocarditis, artritis séptica y candidiasis visceral. La anfotericina B es uno de los fármacos con mayor potencia antifúngica; produce efectos adversos (reacciones alérgicas, nefrotoxicidad, hipokalemia, etc.) que se reducen con la prescripción de preparaciones lipídicas. En varios estudios se ha comprobado que la anfotericina B y el fluconazol producen reacciones satisfactorias similares.<sup>34,35</sup> En una investigación se comparó la caspofungina y anfotericina B, en pacientes con candidiasis invasora (la mayoría con candidemia), y se demostró que la primera fue mejor tolerada e igual de efectiva que la anfotericina B. El estudio de Rex y sus colaboradores<sup>37</sup> señaló que la combinación de anfotericina B y fluconazol fue más efectiva que la combinación de fluconazol y placebo (69 vs. 56%, respectivamente); el segundo tratamiento reportó varios efectos adversos, principalmente nefrotoxicidad. Voriconazol es un azol activo contra cepas resistentes de *Candida*. Hasta el momento no se han realizado estudios en pacientes con candidemia; por lo tanto, se prescribe como agente de segunda línea. En el cuadro 3 se muestran los medicamentos y las dosis administradas para la candidemia. Los fármacos nuevos como posaconazol, ravuconazol, micafungina y anidulafungina permanecen en investigación con resultados prometedores.

Todavía no hay un consenso que establezca qué hacer si los cultivos reportan *C. glabrata* y el paciente

**Cuadro 3.** Agentes antifúngicos y sus dosis recomendadas para el tratamiento de la candidemia

Anfotericina B deoxicolato	0.6-1.0 mg/kg/día IV†
Fluconazol	12 mg/kg, dosis iniciales; seguido de 6 mg/kg diarios (400 a 800 mg/día) IV††
Caspofungina	70 mg/día, dosis inicial; seguido de 50 mg/día.
Anfotericina B fórmulas lipídicas	1 a 5 mg/kg diarios ±
Voriconazol	6 mg/kg/día inicialmente, seguido de 4 mg/kg diarios IV.^

La dosis debe ajustarse con la función renal.

† El cambio a fluconazol oral puede realizarse después de 7 a 14 días de tratamiento intravenoso. Se administra en combinación con fluconazol durante 4 a 7 días y subsecuentemente se deja el fluconazol como tratamiento único.

†† Puede realizarse el cambio a tratamiento oral.

± Se han aprobado tres fórmulas lipídicas de anfotericina B para el tratamiento en humanos: anfotericina B complejo lipídico (ABLC) (Abelcet; Enzon®), anfotericina B dispersión coloidal (ABCD) (Amphotec®), anfotericina liposomal B (AmBisome; Vestar®).

^ Estudios multicéntricos que permanecen en investigación. Se puede realizar el cambio a la preparación oral.

está en tratamiento con fluconazol. Un abordaje simplificado es la evaluación de la reacción del paciente: si está normotenso, sin fiebre y sus condiciones clínicas generales son favorables, debe ajustarse el fluconazol a dosis máximas permisibles; si el paciente continúa con fiebre, se encuentra hipotenso, etc., deberá optarse por el tratamiento antifúngico.

El tratamiento debe continuar, por lo menos, durante 14 días después del último cultivo positivo y hasta que los síntomas hayan desaparecido. Deben realizarse ajustes después de identificar la especie para reducir la toxicidad y los efectos adversos; el cambio a las preparaciones orales puede efectuarse después de 4 a 7 días de finalizar el tratamiento intravenoso (cuadro 3).

Es importante retirar las vías centrales de administración, ya que alrededor de 10% de las candidemias se originan por vía exógena (la infección por catéteres es muy común) y puede convertirse en un padecimiento de infección subclínica.<sup>38</sup>

Con el retiro de los catéteres centrales disminuye la duración de la fungemia (2.6 días en pacientes con cambio de catéteres vs. 5.6 días en los que se dejó el catéter).<sup>39</sup> Esta recomendación es más efectiva en pacientes neutropénicos.<sup>18</sup>

### ¿Está justificada la profilaxis con antifúngicos?

Esta es una pregunta que ha despertado controversia durante los últimos años. Los pacientes postrasplantados de medula ósea o con otros estados inmunodepresivos tienen riesgo elevado de padecer candidiasis invasora; sin embargo, es difícil establecer qué casos sin inmunodepresión requerirán profilaxis. El índice de infección por *Candida* (los cultivos positivos de sitios no hematógenos se dividen entre el número total de sitios cultivados) y el índice de infección corregido (el mismo método pero con cultivos cuantitativos) se han estudiado como factor de riesgo para padecer candidiasis invasora; en algunos estudios han sido la base para la profilaxis o tratamiento presintomático. No hay estudios que valoren la utilidad de estos índices. Una investigación que utilizó controles históricos demostró la disminución de candidemia en los pacientes tratados con fluconazol (índice de infección corregido  $\geq 0.4$ ).<sup>41</sup> Un metaanálisis señaló que el tratamiento con fluconazol, en pacientes con intervención quirúrgica críticamente enfermos, no disminuyó la incidencia y mortalidad del padecimiento.<sup>42</sup> Algunos pacientes tienen ventajas con el tratamiento preventivo. Todavía no hay criterios consistentes que respalden el diagnóstico de candidemia, pero los índices de infección pueden ser útiles.

### CONCLUSIÓN.

La candidemia y la candidiasis son infecciones graves con elevada incidencia. Los antibióticos de amplio espectro y los procedimientos traumáticos son factores de riesgo que acompañan a las infecciones y que el médico no advierte. Faltan progresos para establecer el diagnóstico temprano y las estrategias de tratamiento preventivo que incluyan métodos moleculares, inmunológicos y bioquímicos. En la actualidad se estudian fármacos antifúngicos menos tóxicos (voriconazol y equinocandinas) que pronostican resultados alentadores. Hasta el momento, la sospecha significativa, la intervención temprana (identificación de *Candida*) y la eliminación de factores predisponentes son el mejor método para que el clínico realice el diagnóstico de candidemia.

### REFERENCIAS

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl*

- J Med 2003;348:1546-54.
2. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, et al. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. SCOPE Participant Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:121-9.
3. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie M, Edwards JE, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177-86.
4. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, et al. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:627-30.
5. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. *J Clin Microbiol* 1998;36:1886-9.
6. Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, Steele-Moore L, et al. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates recovered from human immunodeficiency virus-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1069-75.
7. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:685-702.
8. Marr KA, Lyons CN, Ha K, Rustad TR, et al. Inducible azole resistance associated with a heterogeneous phenotype in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:52-59.
9. Sanglard D, Ischer F, Monod M, Bille J. Cloning of *Candida albicans* genes conferring resistance to azole antifungal agents: characterization of CDR2, a new multidrug ABC transporter gene. *Microbiology* 1997;143:405-16.
10. Vanden Bossche H, Dromer F, Improvisi I, Lozano-Chiu M, et al. Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. *Med Mycol* 1998;36(Suppl 1):119-28.
11. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwits S, et al. Risk factors for nosocomial candidemia: a case control study in adults without leukemia. *Am J Med* 1989;87:614-20.
12. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-53.
13. Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, et al. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. *J Clin Microbiol* 1988;26:429-32.
14. Verfaillie C, Weisdorf D, Haake R, Hostetter M, et al. *Candida* infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:177-84.
15. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
16. Richet HM, Andreumont A, Tancrede C, Pico JL, et al. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis* 1991;13:211-5.
17. Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:209-11.

18. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
19. Nguyen MH, Clancy CJ, Yu VL, Morris AJ, et al. Do in vitro susceptibility data predict the microbiologic response to amphotericin B? Results of a prospective study of patients with *Candida* fungemia. *J Infect Dis* 1998;177:425-30.
20. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms Study. *J Clin Microbiol* 2002;40:1298-1302.
21. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:729-37.
22. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1066-72.
23. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002;94:3230-46.
24. Gleason TG, May AK, Caparelli D, Farr BM, et al. Emerging evidence of selection of fluconazole-tolerant fungi in surgical intensive care units. *Arch Surg* 1997;132:1197-201.
25. Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. *Chest* 2003;123:500-03.
26. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, Tanner DC, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996;100:617-23.
27. Yee-Chun C, Shan-Chwen C, Kwen-Tay L, Wei-Chuan H. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:71-77.
28. Alexander B, Pfaller MA. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 2006;46(Suppl 1):S15-S27.
29. Vázquez-Tsuji O, Gutiérrez P, Campos T, Martínez-Barbosa I, et al. Detección de antígeno manan de *Candida* en suero mediante anticuerpos monoclonales para el diagnóstico de candidiasis aguda diseminada. *Rev Mex Patol Clin* 2002;49:221-8.
30. Sendid B, Tabouret M, Louis Poirot J, Mathieu D, et al. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 1999;37:1510-7.
31. Sendid B, Caillot D, Baccouch-Humbert B, Klingspor L, et al. Contribution of the platelia *Candida*-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol* 2003;41:4551-8.
32. Fah Yeo S, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:465-84.
33. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-Institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.
34. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:337-45.
35. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994;331:1325-30.
36. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
37. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003;36:1221-8.
38. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RB. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003;3:230-40.
39. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. *Clin Infect Dis* 2002;5:600-2.
40. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-8.
41. Ostrosky-Zeichner. Prophylaxis or preemptive therapy of invasive candidiasis in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2004;32:2552-3.
42. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, et al. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:1928-35.



## Disertaciones sobre la medicina basada en evidencias

Víctor Hugo Olmedo Canchola,\* Eugenio Flamand Rodríguez,\*\* Manuel Ramiro Hernández\*\*\*

**E**n 1980, la Universidad de McMaster, en Canadá, acuñó el término “medicina basada en evidencias” (MBE); sin embargo, fue hasta 1990 cuando la revista JAMA<sup>1-3</sup> publicó una serie de artículos enfocados a analizar la toma de decisiones clínicas y el término se consolidó en la comunidad médica internacional. A partir de esa fecha, los médicos han utilizado ríos de tinta para escribir sobre la MBE: unos como defensores incondicionales, otros como detractores acérrimos y muchos otros sin conocimiento preciso de lo que es. Nuestro objetivo al gastar un poco más de tinta en ello es reflexionar juntos, autores y lector, sobre las bases fundamentales que dan sustento a la MBE y el lugar que ocupa dentro de la medicina como ciencia.

### LUGAR DE LA MEDICINA DENTRO DE LAS CIENCIAS

Como punto de partida para estas disertaciones, recordemos algunos aspectos generales de la ciencia.

Como actividad, pertenece a la vida social, por lo que los conocimientos generados serán siempre propiedad de toda la comunidad científica a la que pertenece y habitualmente estarán disponibles para

los interesados. La aplicación de la ciencia al mejoramiento de nuestro medio natural o artificial se ha denominado tecnología. Ambos aspectos, ciencia y tecnología, van siempre de la mano formando un círculo virtuoso; de tal manera que al progresar uno, generalmente produce el progreso del otro.

Se entiende por ciencia un cuerpo de ideas caracterizado por ser conocimiento racional, sistemático exacto, verificable y por consiguiente falible. De acuerdo con su objeto de estudio, las ciencias se dividen en *formales* (lógica y matemática) y *fácticas* (biología, medicina). Las dos comparten el concepto general de ciencia; sin embargo, utilizan métodos diferentes para obtener conclusiones. Mario Bunge<sup>4</sup> señala 15 características de las ciencias fácticas, a las que pertenece la medicina; de ellas es importante resaltar las siguientes, debido a que son aspectos fundamentales para entender la MBE:

1) *La ciencia es analítica.* La investigación científica aborda problemas circunscritos y trata de descomponerlos en elementos más pequeños. El análisis tanto de los problemas como de las cosas no es tanto un objetivo sino una herramienta para construir síntesis teóricas.

2) *La investigación científica es especializada.* Una consecuencia del enfoque analítico de los problemas es la especialización.

3) *El conocimiento científico es comunicable.* No es inefable sino expresable, no es privado sino público. El lenguaje científico comunica información a quienquiera que haya sido adiestrado para entenderlo.

4) *El conocimiento científico es verificable.* Debe aprobar el examen de la experiencia. La prueba de las hipótesis fácticas es empírica, esto es, observacional o experimental. La verificabilidad hace la esencia del conocimiento científico; si así no fuera, no podría decirse que los científicos procuran alcanzar conocimiento objetivo.

\* Médico internista, HA Clínica Londres. Profesor titular de medicina interna de la Facultad de Medicina de la UNAM. Profesor titular de epidemiología clínica de la Universidad Anáhuac.

\*\* Director de la Unidad de Enseñanza, Investigación y Desarrollo del Hospital Ángeles, Clínica Londres. Coordinador de comités académicos de posgrado en la Facultad de Medicina de la UNAM.

\*\*\* Miembro del Comité Académico de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Correspondencia: Drs. Víctor Hugo Olmedo Canchola y Eugenio Flamand Rodríguez. Durango núm. 50 bis, 4<sup>o</sup> piso, col. Roma México, D.F. Tel.: 5229-8400.

Recibido: octubre de 2006. Aceptado: marzo de 2007.

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

5) *La investigación científica es metódica.* No es errática sino planeada. El planeamiento de la investigación no excluye al azar.

6) *El conocimiento científico es sistemático.* Una ciencia no es un agregado de informaciones inconexas, sino un sistema de ideas conectadas lógicamente entre sí.

7) *El conocimiento científico es predictivo.* Trasciende la masa de los hechos de la experiencia, imaginando cómo pudo haber sido el pasado y cómo podrá ser el futuro. La predicción es, en primer lugar, una manera eficaz de poner a prueba las hipótesis; pero también es la clave del control o aun de la modificación del curso de los acontecimientos.

Es conveniente mantener en mente estos postulados generales de las ciencias fácticas, en virtud de que sobre ellos fundamentaremos nuestras disertaciones de la MBE y por considerar que estos postulados generales de la ciencia son los que dan plena validez a la misma. Analicemos ahora qué debemos entender por MBE.

### CONCEPTO DE MBE

Entendemos por medicina basada en evidencias (MBE) la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales.<sup>5</sup>

El concepto previo encierra dos ideas explícitas y una implícita. De manera explícita se hace referencia a: 1) un aspecto volitivo mediante el cual el médico opta, *motu proprio*, por emprender una acción para el cuidado de sus enfermos, sustentándose en los conocimientos científicos disponibles; y 2) un aspecto de juicio mediante el cual el médico habrá de determinar cuál es el conocimiento científico que mejor sustente la decisión que va a tomar para su paciente. La idea implícita del concepto expresado de la MBE corresponde a la *búsqueda* de los conocimientos científicos disponibles que se hayan generado hasta ese momento respecto del cuidado específico que requiere el enfermo.

Tanto las ideas explícitas como la implícita mencionadas anteriormente requieren la adquisición de nuevos conocimientos, habilidades y destrezas por parte del médico, veamos por qué.

La simple voluntad, el querer utilizar la MBE, no es suficiente para determinar el éxito de la tarea que se va a emprender. Antes que nada, el médico requiere *conocimientos amplios de medicina* y de la metodología fundamental de la MBE; los anglosajones denominan a esto el *know how*: el saber cómo. En relación con este aspecto, David Sackett<sup>6</sup> hace una diferenciación de los conocimientos médicos en *background* y *foreground*. La traducción del sentido que este autor pretende dar sería conocimientos generales y especializados. En la figura 1 se muestran de manera esquemática estos

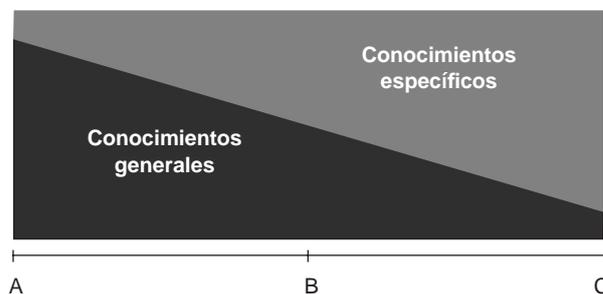


Figura 1. Conocimientos médicos, según David Sackett.

dos tipos de conocimiento que va acumulando el médico. Es importante mencionar que la división entre ambos nunca llega a ser absoluta; es decir, nadie tiene 100% de los conocimientos generales ni 100% de los específicos. La letra A correspondería a un estudiante de medicina que está a punto de terminar su licenciatura; ha aprendido básicamente los conocimientos generales de la medicina y sólo una porción pequeña de conocimientos específicos o especializados respecto de una situación en particular. La letra C correspondería a un especialista, por ejemplo un nefrólogo, el cual ha adquirido una gran cantidad de conocimientos específicos de su especialidad, pero su conocimiento o la visión del total de la medicina se ha reducido. Finalmente, la letra B corresponde a un punto intermedio de alguna especialidad. Con base en este mismo esquema, las preguntas respecto de una enfermedad serán determinadas por la experiencia con ella misma, de tal manera que alguien que se encuentre en el punto A tendrá preguntas enfocadas principalmente a aspectos generales, mientras un médico que se encuentre

en el punto C tendrá preguntas muy específicas respecto a diagnóstico, tratamiento o pronóstico de la enfermedad en cuestión.

En los aspectos concernientes a los conocimientos específicos es donde la metodología de la MBE puede ser de gran ayuda.

### **TODO CONOCIMIENTO SURGE DE UNA DUDA**

En 1960, en la escuela de medicina de la Universidad de McMaster, en Canadá, se creó un modelo educativo denominado Aprendizaje Basado en Problemas (ABP), cuyo objetivo es propiciar el aprendizaje del educando mediante problemas específicos. Este modelo educativo incluye dentro de sus estrategias la búsqueda de información relevante para solucionar el problema particular que se haya planteado; tal estrategia es, también, la idea fundamental de la MBE. Es interesante hacer notar que el ABP no es exclusivo para la enseñanza de la medicina, sino que se extiende prácticamente a todas las áreas del conocimiento científico; en este modelo, como su nombre lo indica, se privilegia el aprendizaje del alumno más que la enseñanza por parte del docente. El Programa Único de Especialidades Médicas de la UNAM<sup>7</sup> lo plantea claramente dentro de sus lineamientos, y es particularmente explícito en el Programa de Medicina Interna, como ha sido ya reconocido por diversos autores;<sup>8</sup> ello corresponde a una herramienta poderosa para la utilización de la MBE.

### **MBE, TRADUCCIÓN POCO AFORTUNADA EN ESPAÑOL**

La traducción casi literal que en español utilizamos del término inglés *Evidence Based Medicine* (EBM) da un sentido diferente al significado real del término. En el idioma inglés la palabra *evidence*<sup>9</sup> tiene un significado de prueba, indicio, testimonio o declaración; mientras que, en español, la palabra 'evidencia'<sup>10</sup> significa certeza clara, manifiesta y tan perceptible de una cosa, que nadie puede racionalmente dudar de ella. Esta traducción literal del tema que nos ocupa crea confusión y distorsiona el significado original con el que se le utilizó.

### **CONSIDERACIONES FILOSÓFICAS**

Algunos autores ubican a la MBE en la corriente filosófica surgida en París a mediados del siglo XIX.<sup>11</sup> Otros autores<sup>5</sup> son incluso más puntuales y señalan el origen filosóficos de la MBE en los escépticos pos-revolucionarios del París del siglo XIX, como Bichat, Louis y Magendie.

Consideramos que existen dos filósofos cuyas corrientes podrían dar sustento a la MBE: uno inglés, del siglo XVI, y otro francés, del siglo XVII. Nos referimos a Francis Bacon y René Descartes; el primero empirista y el segundo racionalista, corrientes aparentemente irreconciliables; sin embargo, la conjunción de ambas puede considerarse como generadora de la filosofía de la MBE.

Descartes plantea en el *Discurso del método*<sup>12</sup> las bases fundamentales de su filosofía, en la que señala a la duda metódica como iniciadora de todo razonamiento posterior para buscar la evidencia.

Siendo realistas, podemos mencionar que el médico, de una manera u otra, desde siempre ha buscado la actualización para resolver dudas respecto de la atención de sus enfermos. Ciertamente, la forma de buscar y obtener información ha cambiado. Antes de 1970, la única manera de obtener información médica "actualizada" era mediante el uso de libros y revistas médicas, o consultando a los "expertos" en un área determinada. En la actualidad, con los avances en la informática y específicamente gracias a internet, el médico ha entrado a un mundo globalizado que le permite poseer la información más actualizada en el momento mismo en que se genera una investigación en cualquier parte del mundo. La intención de actualización es la misma, sólo que la forma de hacer asequible un tópico particular ha cambiado sus reglas e instrumentos para conseguirla, y por tanto requiere que el médico de esta época posea nuevos conocimientos y destrezas para aspirar a obtener la información que requiere, con los nuevos avances tecnológicos. Por ejemplo, en el caso de la epidemiología clínica, la informática brinda gran ayuda con bases de datos de revistas e investigaciones médicas. Esto obliga al médico actual a aprender a plantearse preguntas claras y específicas sobre los temas que son de su interés.

Para aquellos que no han logrado adentrarse en el dominio y los secretos de la medicina basada en evidencias, exponemos algunas de las alternativas que Lifshitz<sup>13</sup> nos señala: medicina basada en eminencias, medicina basada en webidencias, medicina basada en vehemencias, medicina basada en obediencias, medicina basada en disidencias, medicina basada en conferencias, medicina basada en experiencias, medicina basada en ocurrencias, medicina basada en efervescencias.

## REFERENCIAS

1. Eddy DM. Clinical decision making: from the theory to practice. Anatomy of a decision. JAMA 1990;263:441-3.
2. Eddy DM. Clinical decision making: from the theory to practice. Practice policies—what are they? JAMA 1990;263:877-8.
3. Eddy DM. The challenge. JAMA 1990;263:287-90.
4. Bunge M. La ciencia, su método y filosofía. México: Editorial Nueva Imagen, 1997.
5. Centre for Evidence-Based Medicine, <http://www.cebm.net>
6. Sackett D, Straus S, Richardson WS, Rosenberg W, et al. Evidence-Based Medicine, how to practice and teach EBM. 2<sup>nd</sup> edition. London: Churchill Livingstone, 2000.
7. UNAM. Facultad de Medicina. División de Estudios de Postgrado e Investigación. Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM). Plan de estudios. 3<sup>a</sup> ed. México: UNAM 2003.
8. Olmedo VH, Flamand EL. El programa universitario de medicina interna. Med Int Mex 2004;20:373-80.
9. Chamberlain PJ, Jordana R. Diccionario inglés. Bogotá, Colombia: Ediciones Nauta, 1994.
10. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. XIX edición. Madrid, 1970.
11. Sackett D, Rosenberg W, Gray JA, Haynes R, et al. British Medical Journal. BMJ 1996;312:71-72.
12. Descartes R. Discurso del método. Madrid: Alianza Editorial, 1979.
13. Lifshitz GA. Las alternativas para la medicina basada en evidencias. Med Int Mex 2001;17(4):204.

## 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



## Leptospirosis: zoonosis emergente. Informe de un caso

Jorge Blas Macedo,\* José Carlos González Acosta,\*\* María Dolores Márquez Ramírez\*\*\*

### RESUMEN

La leptospirosis es una zoonosis que afecta a humanos y animales en todo el mundo, es causada por una espiroqueta de la variedad *Leptospira interrogans*. La infección en humanos ocurre por exposición al agua o tierra contaminados con orina de animal infectado. Se describe un caso de leptospirosis en un hombre de 20 años de edad, quien ingresó al departamento de medicina interna con diagnóstico de síndrome febril e icterico.

**Palabras clave:** leptospirosis, ictericia, zoonosis, anemia.

### ABSTRACT

Leptospirosis is a zoonosis of worldwide distribution caused by the pathogenic spirochetal species *Leptospira interrogans*. Human infection occurs through exposure to water or soil contaminated with infected animal urine. In this article is described a case of leptospirosis in a 20 years old man who arrived at internal medicine ward by jaundice and febrile syndrome.

**Key words:** leptospirosis, jaundice, zoonosis, anemia.

La leptospirosis es una zoonosis con distribución mundial causada por una espiroqueta del género *Leptospira*, cuyas especies son: *interrogans*, patógena para el ser humano y los animales (200 serovariedades para este complejo), y *biflexa*, saprófita (se encuentran reunidas antigénicamente en 23 serogrupos). La transmisión de *Leptospira* al humano es por contacto directo con orina, sangre o tejido de un animal infectado. La infección transmitida de humano a humano es sumamente rara. Hasta hace unos años se consideraba una infección esporádica en las personas. Quienes estaban expuestos a tierra y agua contaminada eran grupos de alto riesgo, como los veterinarios, agricultores e incluso pescadores; sin embargo, ahora se reconoce como una infección que va más allá de estos grupos ocupacionales, incluso deja

de ser exclusiva de lugares tropicales o rurales para ser común en las zonas urbanas.<sup>4,5</sup> Reportes actuales confirman aumento en el número anual de pacientes infectados por *Leptospira* en todo el mundo: en Taiwán se reporta como causa principal de insuficiencia renal aguda; igualmente, en Estados Unidos hay incremento en zonas urbanas.<sup>6-8</sup> En México esta zoonosis se conoce desde 1920, cuando fue publicado el primer caso.<sup>9</sup> Estudios nacionales confirman su progreso de las zonas rurales a las urbanas y de los climas templados hasta los semidesérticos.<sup>10</sup> En zonas urbanas, el riesgo de adquirir esta infección se debe al aumento de roedores y perros, quienes son los principales transmisores.<sup>11</sup>

### CASO CLÍNICO

Hombre de 20 años de edad, casado, agricultor, vigilante de un almacén de granos (maíz), sin antecedentes de importancia salvo estrabismo corregido en la pubertad. Dos semanas previas a su ingreso al servicio de medicina interna tuvo fiebre no cuantificada, rinorrea, dolor ocular bilateral, lagrimeo, artromialgias, cefalea universal y tos seca. Acudió a consulta de medicina familiar y se le diagnosticó síndrome gripal. Recibió sintomáticos.

Al no existir mejoría, regresó a consulta. Se agregó al cortejo sintomático anterior: dolor abdominal difu-

\* Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.

\*\* Médico adscrito al Servicio de Hematología.

\*\*\* Médico adscrito al Servicio de Imagenología.  
Hospital Regional del IMSS Durango, Dgo., México.

Correspondencia: Dr. Jorge Blas Macedo. Margarita núm. 136, fracc. Jardines de Durango, Durango, Dgo., México. Tel./Fax: (01) 61 8-818-27-33. E-mail: dr\_jblas@yahoo.com.mx

Recibido: marzo, 2006. Aceptado: marzo, 2007.

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

so, somnolencia y tinte icterico. Se decidió su ingreso al área de urgencias, donde se realizaron exámenes en sangre (cuadro 1). Se transfirió al servicio de medicina

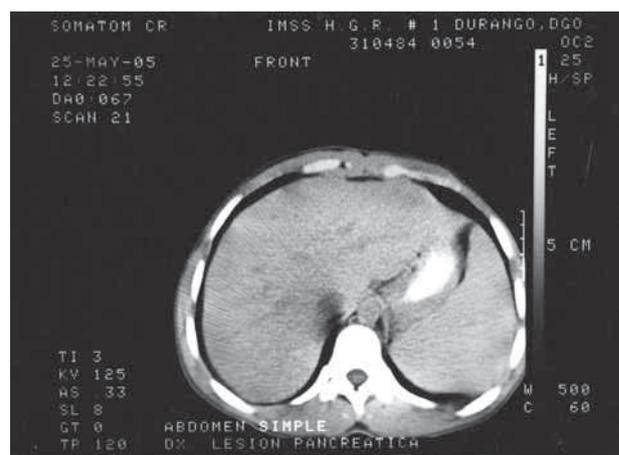
a la leptospirosis y la enfermedad de Wilson como probables diagnósticos. Se solicitó prueba de cobre sérico, ceruloplasmina y anticuerpos antileptospira.

**Cuadro 1.** Hallazgos de laboratorio al ingreso

Hematócrito	(%)	29.3	Fosfatasa alcalina	(U/L)	76
Hemoglobina	(g/dL)	9.6	Tiempo protrombina	(seg)	16
Cuenta leucocitaria	(mm <sup>3</sup> )	15,900	Bilirrubina indirecta	(mg/dL)	5.35
Cuenta diferencial	(%)		Bilirrubina directa	(mg/dL)	0.42
Neutrófilos		82.4	*AST	(U/L)	10
En banda		1.16	**ALT	(U/L)	7
Linfocitos		10.6	Colesterol	(mg/dL)	55
Monocitos		5.54	Triglicéridos	(mg/dL)	66
Eosinófilos		1.16	Proteínas totales	(g/dL)	6.59
Reticulocitos	(%)	17.6	Albúmina	(g/dL)	4.2
Cuenta plaquetaria	(X mm <sup>3</sup> )	251,000	Prueba de Coombs	(+/-)	-
Creatinina sérica	(mg/dL)	1.1	Na sérico	(mmol/L)	139
Urea	(mg/dL)	13.6	K sérico	(mmol/L)	4.9
Amilasa sérica	(U/L)	80	Cl sérico	(mmol/L)	109

\* Aspartato amino-transferasa. \*\* Alanino amino-transferasa.

interna con diagnóstico de síndrome febril e icterico. Durante su estancia en el servicio no tuvo fiebre, la ictericia fue a expensas de la bilirrubina indirecta, la prueba de Coombs fue negativa y tenía reticulocitosis intensa. Con lo anterior se sospechó diagnóstico de anemia hemolítica. Se consultó al servicio de hematología, que realizó un frotis de sangre periférica y encontró celularidad normal, sin alteraciones eritrocitarias morfológicas que confirmaran membranopatía; los neutrófilos aparecían con granulaciones tóxicas en 75%, los linfocitos grandes, granulares. Con lo anterior se corroboró anemia hemolítica extracorpúscular de posible origen infeccioso. Clínicamente se había detectado hepatoesplenomegalia, que se confirmó primero por ultrasonografía que no reveló enfermedad vesicular. Se ratificaron las megalias mediante tomografía abdominal (figuras 1 y 2). Se observó el páncreas aumentado de tamaño en forma homogénea sin evidencia de colecciones peripancreáticas; se apreció el conducto de Wirsung (figura 3). El segundo día de hospitalización se solicitó examen de reacciones febriles, VIH, gota gruesa y hemocultivos, además de pruebas serológicas para hepatitis viral: resultaron negativos. Por antecedente de posible contacto con orina de roedor, edad, anemia y hepatomegalia, se consideró



**Figura 1.** Tomografía axial computada que muestra hepatomegalia.

La revisión oftalmológica en busca de anillos de Kayser-Fletcher fue negativa, la ceruloplasmina y el cobre sérico no mostraron alteración, los anticuerpos antileptospira fueron positivos. El tratamiento a su ingreso consistió en repleción de líquidos; desapareció el dolor abdominal, disminuyó paulatinamente la ictericia; inició tratamiento con ampicilina al confirmarse el diagnóstico. Egresó en buenas condiciones generales.



**Figura 2.** Tomografía axial computada que muestra esplenomegalia.



**Figura 3.** Tomografía axial computada que muestra páncreas aumentado de volumen en forma homogénea.

## DISCUSIÓN

La leptospirosis es una espiroquetemia que ha ganado notoriedad en los últimos años. Antes endémica de zonas tropicales pero casi desconocida en otras áreas, ahora se reconoce prácticamente en cualquier sitio donde exista convivencia con animales. Debido al pleomorfismo de esta enfermedad es hoy en día menester incluirla en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades febriles. En general, dos síndromes clínicos han sido descritos: *a*) la leptospirosis anictérica, que ocurre en 90% de los casos, y *b*) la variedad ictérica, conocida como síndrome de Weil en honor de su descubridor, quien en 1886 reportó un

síndrome ictérico-hemorrágico que se acompañaba de insuficiencia renal aguda.<sup>12</sup>

El pronóstico en la leptospirosis anictérica en general es bueno; la mortalidad oscila entre 2.2 y 9.7%.<sup>13</sup> La forma grave produce disfunción orgánica grave y se menciona que con la disfunción de sólo un órgano eleva la probabilidad de muerte hasta 50%. La disfunción orgánica más común es la renal, precedida de la hepática. De existir daño neurológico, puede manifestarse desde síndrome convulsivo o meníngeo hasta síndrome de Guillain Barré o paraplejía flácida.<sup>14,15</sup>

Considerada la espiroquetemia como vasculitis grave con daño endotelial que abarca desde los capilares hasta arterias de mayor calibre, se ha tratado de encontrar el agente causal; al principio se consideraron responsables a las toxinas y enzimas que produce, pero esto no se ha confirmado.<sup>16</sup> Las manifestaciones clínicas son numerosas, aunque destacan el dolor muscular y ciertos padecimientos oculares; para algunos autores, estos dos datos y el antecedente de contacto con animales hacen altamente factible el diagnóstico.

En el caso clínico que aquí se presenta, las enfermedades oculares y las artromialgias coinciden con otros reportes de la bibliografía médica. Sin embargo, el paciente tuvo ictericia pero con curso clínico benigno; no existió insuficiencia renal, aunque se supone su existencia en la variedad ictérica. El hallazgo vía tomografía abdominal fue pancreatitis. Aunque la amilase fue normal, posiblemente porque al reportarse la amilasa en suero ya habían pasado varios días del cuadro agudo; hubo dolor abdominal en un principio. Esta forma es señalada en otros reportes, pero en variedades ictérico-hemorrágicas, en las que el curso clínico ha sido tórpido.<sup>17-19</sup> El diagnóstico definitivo se basa en la identificación de *Leptospira* en especímenes clínicos, seroconversión o presencia de anticuerpos. Tanto el cultivo como la prueba de aglutinación deben enviarse a centros especializados; siendo la prueba más común, por su costo, la de ELISA, aunque no está disponible en cualquier sitio.

El tratamiento busca corregir la hidratación y vigilar la función hepática y renal. Para algunos expertos no es necesario prescribir antibióticos en las formas clínicas leve a moderada, sin embargo se sabe que acortan el periodo febril. Se usan varios productos de este tipo, desde la penicilina sódica cristalina

hasta la ceftriaxona.<sup>20-22</sup> La prevención es difícil por la naturaleza del organismo patógeno y la persistencia de la infección en animales. Se ha empleado vacunación, incluso en humanos, como se reporta en Cuba y Europa, pero aún sin resultados convincentes.<sup>23,24</sup> La doxiciclina también se ha usado como profilaxis.<sup>25</sup>

## CONCLUSIÓN

Se puede asegurar acerca de la leptospirosis:

1. Su manifestación no es exclusiva de áreas tropicales ni rurales.
2. El médico clínico debe considerar la posibilidad de leptospirosis ante un síndrome febril, como diagnóstico diferencial.
3. Cualquier contacto con animales es un factor de riesgo para contraer la enfermedad.
4. En casos de pancreatitis aguda, se debe considerar leptospirosis.

## REFERENCIAS

1. Speelman P. Leptospirosis. In: Fanci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, 2005;pp:1036-8.
2. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1-8.
3. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:296.
4. Gavaldón GD, Cisneros AM, Rojas N. La importancia de la leptospirosis humana en México. Detección de anticuerpos antileptospira en una población de donadores de sangre. *Gac Med Mex* 1996;3:131-4.
5. Heath EW, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States: analysis of 483 cases in man, 1949-1961. *N Engl J Med* 1965;273:857-64.
6. Vinetz JM, Glass GE, Flexner CE, Mueller P, et al. Sporadic urban leptospirosis. *Ann Intern Med* 1996;125:794-8.
7. Cacciapuoti B, Ciceroni L, Pinto A, Apollini M, et al. Survey on the prevalence of leptospira infections in the italian population. *Eur J Epidemiol* 1994;10:173-80.
8. Yang CW, Pan MJ, Setal WU. Leptospirosis: an ignored cause of acute failure in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 1997;30:840-7.
9. Noguchi H, Klieger J. Immunological studies with a strain of *Leptospira* isolated from a case of yellow fever in Merida, Yucatan. *J Exp Med* 1920;32:67-70.
10. Binder WD, Mermel LA. Leptospirosis in an urban setting: case report and review of an emerging infection disease. *J Emerg Med* 1998;16:851-6.
11. Infectious diseases in Mexico. A survey from 1995-2000. *Arch Med Res* 2002;4:343-50.
12. Pumarola A. *Leptospira*. En: Fumarola A, Rodríguez-Torres, García-Rodríguez JA, Piedrola-Angulo G, editores. *Microbiología y parasitología médica*. 2<sup>a</sup> ed. Barcelona: Salvat, 1987;pp:544-50.
13. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, et al. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1997;25:720-4.
14. Panicker JN, Mamachan R, Jaya Kumar RV. Primary neuroleptospirosis. *Postgrad Med J* 2001;77:589-90.
15. Munford C, Dudley NT, Terry H. Leptospirosis presenting as a flaccid paraplegia. *Postgrad Med J* 1990;66:218-20.
16. Farrar WE. Leptospirosis. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolm R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995;pp:2131-40.
17. O'Brien MM, Vincent JM, Person DA, Cook BA. Leptospirosis and pancreatitis: a report of ten cases. *Pediatr Infect Dis* 1998;17:436-8.
18. Edwards CN, Everard C. Hyperamylasemia and pancreatitis in leptospirosis. *Am J Gastroenterol* 1991;85:1665-8.
19. Ekrem K, Adem D, Cafer E, Cafer P, et al. Acute pancreatitis caused by leptospirosis: report of two cases. *World J Gastroenterol* 2005;11:4447-9.
20. Alexander AD, Rale PL. Penicillins, cephalosporins and tetracyclines in treatment of hamsters with fatal leptospirosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:835-9.
21. Watt G, Padre M, Tuazon L, Calubaguib C, et al. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988;1:433-5.
22. Panaphot T, Dowrong KS, Uibhagool A, Thin KB, et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003;36:1514-5.
23. Hernández RS, Cuevas I, Casanueva U, Montero R, et al. Inmunoprofilaxis de una vacuna trivalente contra la leptospirosis desarrollada por el Instituto Finlay. *Bioquímica* 2004;29:88-90.
24. Vinetz JM. Leptospirosis. Current opinion in infectious diseases. 2001;14:527-38.
25. Takafuji E, Kirkpatrick J, Miller R, Karwacki J, et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med* 1984;310:497-500.



## Metástasis de adenocarcinoma prostático hacia el tercio distal de la tibia y el pie derechos. Comunicación de un caso atípico

Dante Jesús Rivera Zetina,\* María del Rocío Estrada Hernández,\*\* Salvador Peña Mota,\*\*\* Sara Parraguirre Martínez,\*\* María Magdalena Reyes Castro,\*\* Laura Olivia Estrada Hernández,\*\* Lilian Romero Silva,\*\* Efrén Rafael Ríos Burgueño\*\*

### RESUMEN

Se comunica el caso de un hombre de 62 años de edad con diagnóstico de carcinoma de próstata localizado en la pelvis, y con metástasis hacia el tercio distal de la pierna y el calcáneo, como variante rara de diseminación ósea. Un alto porcentaje de adenocarcinomas de próstata afectan el hueso, sin embargo, su localización habitual es el esqueleto axial. El diagnóstico histopatológico es de adenocarcinoma de próstata con suma de Gleason igual a seis y antígeno prostático específico de 60 ng/dL, sin diseminación ósea. Seis meses después se aprecia lesión lítica y blástica que afecta el tercio distal de la fíbula, tibia y el calcáneo del lado derecho; se corrobora la metástasis mediante biopsia.

**Palabras clave:** carcinoma de próstata, metástasis, tercio distal de la pierna.

### ABSTRACT

It is presented the case of a 62 year-old man with diagnosis of prostate carcinoma located in pelvis with metastasis to distal third of leg and calcaneus bone as a rare variant of bony dissemination. The adenocarcinoma of prostate tends to affect bone in a high percentage; however the customary location is axial form. It is made biopsy with histopathology report of adenocarcinoma of prostate with sum of Gleason = 6; prostate specific antigen of 60 ng/dL, without bony metastases. Six months later it is appreciated metastases in the distal third of straight leg with affection of calcaneus's bone, which is corroborated by biopsy.

**Key words:** metastasis, prostate carcinoma, distal third of leg.

El adenocarcinoma de próstata es importante entre los tumores del sexo masculino y casi siempre produce metástasis hacia el hueso, especialmente hacia el esqueleto axial. Las investigaciones sobre el comportamiento biológico de las células prostáticas malignas informan que la invasión ósea no es un hecho al azar, sino el resultado de múltiples y complejos mecanismo celulares;<sup>1</sup> alrededor del 70% de los pacientes con cáncer avanzado de mama o próstata cursan con invasión del hueso. Las lesiones que predo-

minan son blásticas a causa de diversas interacciones celulares que favorecen la actividad osteoblástica con bloqueo de la osteoclástica.<sup>2</sup>

El carcinoma de próstata es la forma más común de cáncer en los hombres y la segunda causa en importancia de muerte por cáncer. En casi 70% de los casos se origina en la zona periférica de la glándula, clásicamente en localización posterior. La diseminación se produce por invasión local directa y a través del torrente circulatorio y linfático. La extensión local afecta más a menudo a las vesículas seminales y a la base de la vejiga urinaria; la diseminación por vía hemática se produce sobre todo hacia los huesos, en especial el esqueleto axial, pero algunas lesiones se diseminan ampliamente hacia las vísceras. Las metástasis óseas típicas son osteoblásticas y los huesos comúnmente afectados, por orden decreciente de frecuencia, son la columna vertebral lumbar, el fémur proximal, la pelvis, la columna vertebral torácica y las costillas. La diseminación linfática se produce primero hacia los ganglios linfáticos obturadores, y luego a los perivesicales, hipogástricos, ilíacos, parasacros y para-

\* Servicio de Medicina Interna y Geriátria. Centro Médico ISSE-MYM-Ecatepec.

\*\* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Dr. Manuel Gea González, SS.

\*\*\* Servicio de Ortopedia. Hospital Regional Texcoco, ISSE-MYM.

Correspondencia Dr. Dante J. Rivera Zetina CMI-Ecatepec Av. Del Trabajo S/N, colonia El Carmen, CP 55000, Ecatepec de Morelos, Estado de México. E-mail: dantejrz@yahoo.com.mx  
Recibido: diciembre, 2006. Aceptado: febrero, 2007.

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

órticos;<sup>3</sup> es frecuente y precede a la diseminación hacia los huesos. El sistema de Gleason se utiliza para graduar la malignidad de los tumores de próstata de acuerdo con parámetros histológicos, los grados más bajos se relacionan con menor riesgo de malignidad.<sup>4</sup>

El caso que se comunica en este estudio muestra una enfermedad metastásica poco frecuente del carcinoma de próstata.

### CASO CLÍNICO

Hombre de 62 años de edad con cuadro clínico de adenocarcinoma de próstata y suma de Gleason igual a seis (3+3), en septiembre del 2001. Los estudios de gabinete que se le practicaron en busca de metástasis a distancia fueron negativos, el antígeno prostático específico tuvo un valor de 60 ng/dL, y se inició tratamiento hormonal. Seis meses después, el paciente manifestó dolor en el tercio distal del miembro pélvico derecho con edema duro y trayectos venosos tortuosos, se hizo diagnóstico clínico de tromboflebitis. Las placas de pierna mostraron lesiones líticas y blásticas en el tercio distal de la tibia, fíbula y el calcáneo; el gammagrama óseo tuvo imágenes que sugerían metástasis hacia el miembro pélvico derecho sin lesiones en el esqueleto axial (figura 1), y el reporte del antígeno prostático específico en ese momento fue de más de 100 ng/mL. La biopsia abierta reveló hallazgo quirúrgico de hueso friable muy vascularizado. El reporte histopatológico fue de adenocarcinoma prostático metastásico positivo para antígeno prostático específico (figuras 2 a 5).

### DISCUSIÓN

El adenocarcinoma de próstata produce metástasis hacia el hueso en 90% de los casos, que a menudo afectan el esqueleto axial.<sup>5</sup> Smith y colaboradores<sup>6</sup> reportan que en 73% se afecta la pelvis, en 63% la columna dorsal y 62% la lumbar, 61% las costillas, 51% la columna cervical, 40% el fémur, 28% el cráneo, 25% el sacro y 24% el húmero, y se relaciona con diseminación múltiple, aunque la manifestación distal en extremidades es rara.<sup>7</sup>

Su malignidad se relaciona estrechamente con la calificación de Gleason,<sup>8,9</sup> que en este caso tuvo valor de seis, lo que indica su capacidad para generar me-

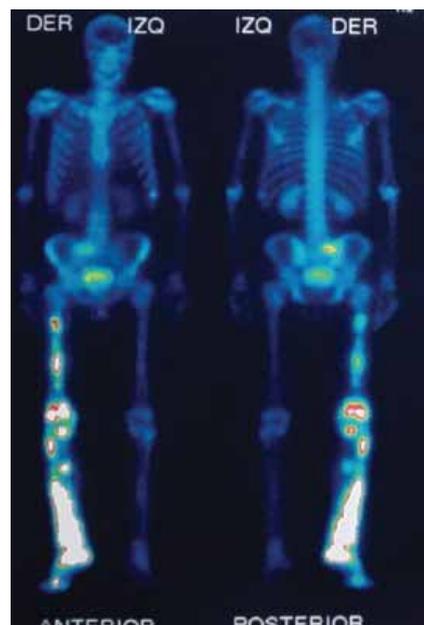


Figura 1. Gammagrama óseo.

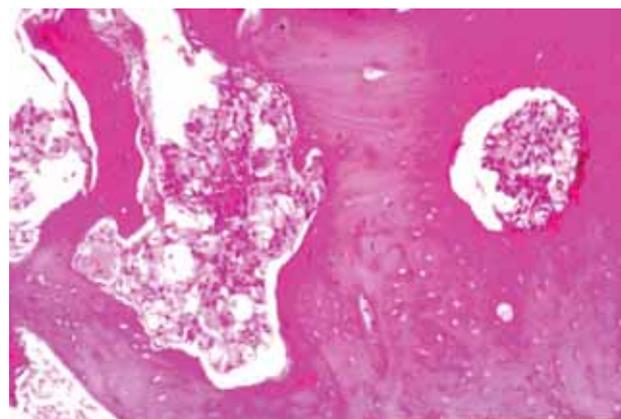
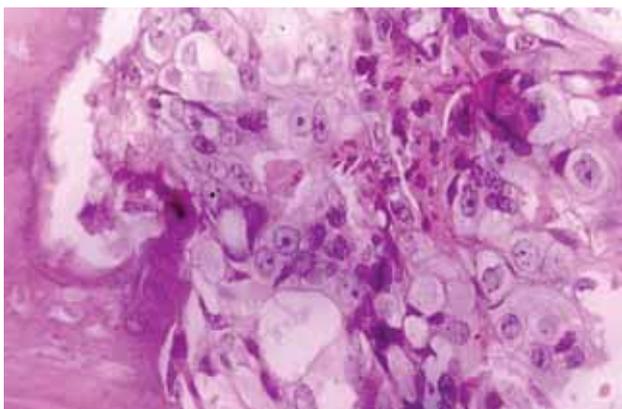


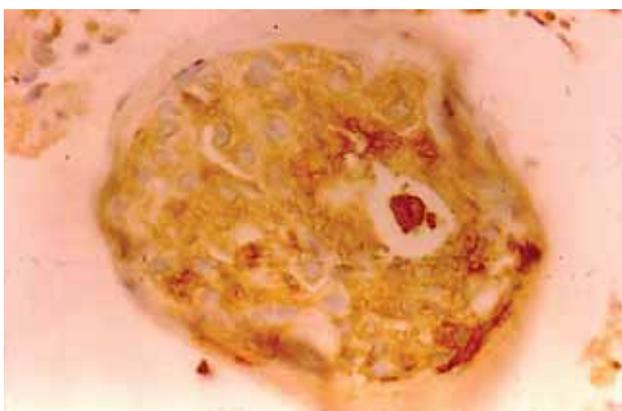
Figura 2. Glándulas neoplásicas inmersas entre las trabéculas óseas.

tástasis. Los hallazgos revelaron la variedad mixta, es decir, lítica y blástica, que corresponde a un tercio de los casos. La variedad osteoblástica pura es la más común, con más de 50% de los casos, y la lítica pura la más rara, con menos de 10%.<sup>10</sup>

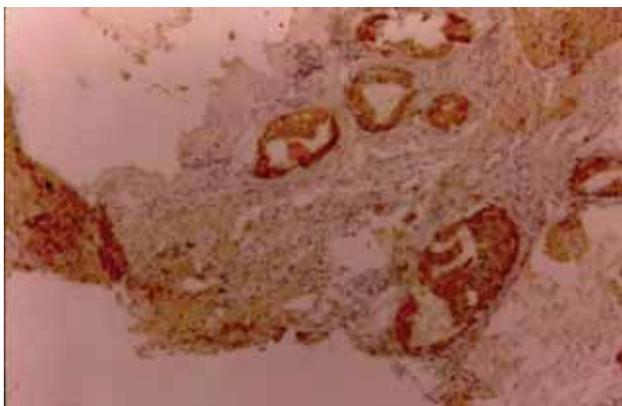
Libson y colaboradores<sup>11</sup> encontraron que las metástasis hacia pie y mano son raras, y que entre las neoplasias que pueden generarlas hacia el pie casi siempre se encuentran las gastrointestinales, de vejiga, riñón y útero. Sciuk y colaboradores<sup>12</sup> reportaron dos casos de metástasis del adenocarcinoma de próstata



**Figura 3.** Detalle histológico que muestra células poliédricas cohesivas, con moldeamiento, citoplasma amplio, núcleo discretamente irregular, cromatina blanda y nucléolo eosinófilo brillante muy claro, dispuestos de manera que forman luces glandulares.



**Figura 4.** Detalle histológico que muestra el antígeno prostático específico positivo.



**Figura 5.** Antígeno prostático específico claramente positivo en estructuras glandulares neoplásicas.

hacia la tibia. Oh y colaboradores describen un caso de esclerosis progresiva en pie, en un paciente de 80 años, por metástasis aislada del adenocarcinoma de próstata,<sup>13</sup> caso muy parecido al presente.

Para que las metástasis óseas de próstata se desarrollen y manifiesten requieren un microambiente adecuado en el hueso, y los idóneos para la invasión son los que tienen médula ósea, por lo que los huesos que carecen de ella se consideran *estériles* para las metástasis.<sup>10</sup> Se sugiere que la vía de diseminación es mediante trombos tumorales que viajan por el plexo venoso vertebral a través de venas incompetentes.<sup>11</sup>

#### REFERENCIAS

1. Weber KL, Gebhardt MC; Council of Musculoskeletal Specialty Societies of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. What's new in musculoskeletal oncology. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(4):761-7.
2. Roodman GD. Mechanism of bone metastases. *N Engl J Med* 2004;350(16):1655-64.
3. Cotran RS, Kumar V, Collins ST. Patología estructural y funcional de Robbins. 6ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1999.
4. MacLennan GT, Resnick MI, Bostwick DG. Prostate, seminal vesicle and prostatic uretra. In: MacLennan GT, Resnick MI, Bostwick DG, editors. *Pathology for urologists*. 1ª ed. London: Saunders, 2003.
5. Cooper CR, Chay CH, Gendernalik JD, Lee HL, et al. Stromal factors involved in prostate carcinoma metastases to bone. *Cancer* 2003;97(3 Suppl):739-47.
6. Smith PH, Bono A, DaSilva C Et al. Some limitations of the radioisotope bone scan in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1990;60:1009.
7. Golztman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. *Cancer* 1997;80(8 Suppl):1581-7.
8. Oefelein MG, Grayhack JT, McVary KT. Survival after radical retropubic prostatectomy of men with clinically localized high grade carcinoma of the prostate. *Cancer* 1995;76(12):2535-42.
9. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol* 1993;149(5):1040-5.
10. Kozlowski JM, Grayhack JT. Carcinoma of the prostate. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME. *Adult and pediatric urology*. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
11. Libson E, Bloom RA, Husband JE, Stoker DJ. Metastatic tumors of bones of the hand and foot. A comparative review and report of the 43 additional cases. *Skeletal Radiol* 1987;16(5):387-92.
12. Sciuk J, Kirchner B. Atypical bone metastases in prostate cancer. *Aktuelle Radiol* 1991;1(3):134-7.
13. Oh WK, Loda M, Kantoff PW, Janicek M. Progressive sclerosis of isolated foot metastasis of prostate cancer. *J Urol* 2002;167(3):1392.



## Eritromelalgia. Informe de un caso clínico

Lirio López García,\* Daniel Asz Sigall,\* Juan Antonio Vázquez Velo,\*\* José Fernando Gil García,\*\*\* Roberto Arenas\*

### RESUMEN

La eritromelalgia es un síndrome raro caracterizado por episodios intermitentes de eritema, hipertermia y dolor tipo urente que afectan fundamentalmente las extremidades inferiores y que se desencadenan por temperaturas elevadas. Se describe el caso de un paciente de 16 años de edad con episodios recurrentes de dolor tipo urente, hipertermia y eritema en la cara, el tórax anterior, las manos y los pies, de un año de evolución. Los síntomas se exacerban con el calor, y disminuyen al colocar las partes afectadas en agua fría. El caso corresponde a eritromelalgia primaria, anteriormente considerada idiopática, que desapareció espontáneamente.

**Palabras clave:** eritromelalgia, eritromelalgia, eritromelalgia, síndrome de Mitchell, neuropatía, vasculopatía trombótica.

### ABSTRACT

Erythromelalgia is a syndrome characterized by intermittent redness, increased temperature and burning pain affecting mainly lower extremities; exacerbation of symptoms occur by exposure to heat. We describe a 16-year-old male patient with a year history of recurrent attacks of burning pain, warm and redness affecting the face, chest, hands and feet. Symptoms increase with exposure to heat and present amelioration with cold water. This is a primary erythromelalgia case with spontaneous resolution, previously called idiopathic erythromelalgia.

**Key words:** erythromelalgia, erythromelalgia, erythromelalgia, Mitchell's syndrome, neuropathy, thrombotic vasculopathy.

La eritromelalgia es un síndrome raro de evolución crónica caracterizado por episodios intermitentes, bilaterales y simétricos de eritema, hipertermia y dolor tipo urente.<sup>1-5</sup> Se manifiesta con periodos de duración variable o continua que se desencadenan por temperaturas elevadas (29 a 32 °C), agua caliente, cobertores de cama, calzado cerrado, guantes, compresión neumática, ejercicio o cuando la extremidad está en posición de declive; y mejoran con la elevación, el enfriamiento de la zona afectada o ambos.<sup>3,6-8</sup> La ubicación principal son las extremidades inferiores, aunque puede afectar las extremidades superiores, la nariz y los oídos. Los

ataques suelen ocurrir en la noche, por lo que altera el ciclo sueño-vigilia, y generalmente mejoran por la mañana. Puede acompañarse de edema periférico y entre las crisis los pacientes se encuentran asintomáticos.<sup>3,4,7</sup> Es una afección de causa incierta, por lo que representa un reto terapéutico para el médico.

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 16 años de edad, originario de y residente en Silao, Guanajuato, de ocupación estudiante. Acudió a la consulta por tener episodios recurrentes de dolor tipo urente, hipertermia y eritema en cara, tórax anterior, V del escote, manos y pies, de un año de evolución. Refirió que los síntomas se exacerbaban con el calor y disminuían al elevar las manos y pies, caminar descalzo o colocar las partes afectadas en agua fría. A la exploración física hubo datos de hipertermia y eritema en las áreas mencionadas (figuras 1 y 2). El resto de la exploración no detectó alteraciones y tampoco hubo antecedentes de importancia.

Se hicieron los exámenes siguientes: determinación en suero del factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, biometría hemática (5,700 plaquetas),

\* Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

\*\* Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona número 16, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila, México.

\*\*\* Médico interno de pregrado. Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC, México, DF.

Correspondencia: Dr. Roberto Arenas. Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, colonia Toriello Guerra, CP 14000, México, DF. Recibido: agosto, 2006. Aceptado: enero, 2007.

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



Figura 1. Lesiones en la parte central de la cara.



Figura 2. Lesiones eritematosas menos claras en la extremidad previamente levantada.

química sanguínea, pruebas del funcionamiento hepático y electrolitos séricos, todos dentro de los límites normales. Durante su evolución recibió tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos y antimaláricos, sin remisión de los síntomas. Por lo que se inició tratamiento con gabapentina, por presunto diagnóstico de eritromelalgia; sin embargo, el paciente no tomó el tratamiento y espontáneamente tuvo buena evolución y remisión completa del cuadro clínico.

## DISCUSIÓN

Graves describió por primera vez el padecimiento en 1834, aunque Mitchell, en 1878, fue quien empleó el término 'eritromelalgia' para describir el síndrome caracterizado por eritema y dolor tipo urente. La palabra 'eritromelalgia' proviene del griego *erythos* (rojo), *melos* (extremidades) y *algos* (dolor). En 1938, Smith y Allen introdujeron el término 'eritermalgia' para referirse a la afección caracterizada por hipertermia y eritema. A pesar de las descripciones iniciales, hoy ambos términos se emplean como sinónimos, además de 'eritrotermalgia' y síndrome de Mitchell.<sup>2-6,8-10</sup>

La frecuencia en México se desconoce, sin embargo, en Normandía se estima incidencia de 0.25 y prevalencia de 2 por cada 100,000 habitantes. Afecta principalmente al sexo femenino en proporción de 2:1.<sup>2,9</sup>

Se proponen diversos mecanismos con una respuesta fisiopatológica en común: la vasodilatación.<sup>11</sup> Ésta, sin importar su origen, ocasiona activación y agregación plaquetaria con proliferación fibromuscular de la capa íntima en las arteriolas, lo que provoca liberación de prostaglandinas (PGE1) y activación de la cascada de coagulación. En forma secundaria se produce oclusión trombótica, que disminuye el flujo sanguíneo y origina hipoxia tisular, clínicamente manifiesta como dolor, acrocianosis, isquemia y gangrena periférica. La vasculopatía trombótica se observa más a menudo en los casos relacionados con trombocitosis.<sup>1-3,10,11</sup>

Algunos investigadores proponen la hipótesis de la formación de cortocircuitos arteriovenosos en la microvasculatura de la dermis, que originan distribución anómala del flujo sanguíneo y provocan vasodilatación e hipoxia tisular secundaria.<sup>1,9,10</sup> Otros sugieren que es una afección heterogénea cuya anatomía patológica se explica por múltiples mecanismos, como la neuropatía de pequeñas fibras y flujo sanguíneo aumentado.<sup>11,12</sup>

Por lo general su diagnóstico es clínico y ciertas características pueden orientar:<sup>9</sup>

- 1) Dolor tipo urente, hipertermia y eritema en las extremidades, con predominio de las inferiores.
- 2) Exacerbación de los síntomas con el calor.

3) Disminución de los síntomas con el frío o al elevar las extremidades.

Para este diagnóstico se cuenta con criterios mayores y menores. Se consideran *mayores*: a) la evolución por crisis paroxísticas; b) el dolor de característica urente, y c) el eritema. Los *menores* incluyen: a) la exacerbación de las crisis con el calor, el ejercicio o ambos; b) la mejoría del dolor con el frío, el reposo o ambos; c) la hipertermia local durante las crisis, y d) la respuesta terapéutica favorable con el ácido acetilsalicílico. El diagnóstico de eritromelalgia se establece con la manifestación de *tres* criterios mayores y *dos* menores.<sup>4</sup> El caso que se informa en este artículo cumple con la mayor parte de los criterios.

Respecto de la edad de manifestación de los síntomas, se propone la siguiente clasificación: a) inicio temprano; b) inicio primario en el adulto, y c) inicio secundario en el adulto.

Hasta el momento no hay consenso en cuanto a su clasificación, ya que algunos autores proponen la existencia de tres tipos de eritromelalgia: primaria, secundaria y la concomitante con trombocitopenia; mientras otros proponen emplear sólo los términos 'primaria' y 'secundaria', según la presencia o ausencia de otra enfermedad, que puede manifestarse antes, después o coincidir con el inicio de los síntomas.<sup>2,5,9</sup>

Hoy el término 'eritromelalgia' se aplica para describir tres síndromes:<sup>10</sup>

1) *Eritromelalgia primaria*. Poco frecuente, con patrón de herencia autosómica dominante que suele manifestarse durante la infancia o la adolescencia. Afecta de forma bilateral las extremidades y respeta los dedos.<sup>1,2,4,10</sup> La patogénesis es incierta, Drenth y colaboradores fueron los primeros en reportar la alteración genética del cromosoma 2q31-35<sup>1,3,8,10,13</sup> en el que se encuentra el gen SCN9A que codifica para los canales de sodio (1.7), se encuentra en el sistema nervioso periférico y juega un papel decisivo en los estados de hiperexcitabilidad de las neuronas sensitivas que contribuyen al procesamiento anormal de la información táctil, nociceptiva o ambas (neuropatía crónica). Por esto hoy la eritromelalgia primaria se considera alteración de fibras pequeñas.<sup>1,9,10</sup>

El diagnóstico de la forma primaria se basa en cinco criterios básicos:<sup>9</sup>

a) Ataque bilateral y simétrico con dolor urente en manos y pies.

b) Los ataques inician o se agravan al ponerse de pie, ejercitarse o exponerse al calor.

c) El alivio se obtiene con la elevación y exposición al frío de la extremidad afectada.

d) Durante los ataques, las partes afectadas manifiestan eritema e hipertermia.

e) La patogénesis es incierta, sin relación con otras enfermedades o factores desencadenantes y por lo general resistente al tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Drenth<sup>1</sup> y colaboradores incluyeron cuatro características específicas adicionales:

f) Aparece espontáneamente en niños y adolescentes con dolor urente y congestión en los pies, los tobillos y las pantorrillas, que persiste toda la vida.

g) La isquemia acrocianótica de los ortejos es limitada. No se observa gangrena periférica. La ulceración y necrosis no se deben a la enfermedad, sino son consecuencia del enfriamiento excesivo.

h) Es claro su componente hereditario. Manifiesta patrón autosómico dominante.

i) Las alteraciones histológicas no son específicas.

2) *Eritromelalgia concomitante con trombocitosis*. Es la forma más frecuente y suele manifestarse durante el quinto a séptimo decenios de la vida. A menudo se relaciona con enfermedades mieloproliferativas, especialmente policitemia rubra vera, y se caracteriza por inflamación arteriolar con participación de las plaquetas y trombosis microvascular, que dan lugar a las manifestaciones clínicas. Su complicación más frecuente es la necrosis digital.<sup>9-11</sup>

Los criterios diagnósticos para esta eritromelalgia son:<sup>9</sup>

a) Conteo plaquetario mayor a 400,000/mL.

b) Alivio rápido de los síntomas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (500 mg/día).

c) Al examen histológico se observa proliferación fibromuscular de la pared en las arteriolas y arterias de pequeño calibre con vasculopatía trombótica.

3) *Eritromelalgia secundaria*. Se manifiesta principalmente en adultos y tiene los mismos criterios

diagnósticos que la primaria, a excepción de la relación con otros padecimientos o factores desencadenantes:

a) Enfermedades sistémicas: vasculitis cutáneas, lupus sistémico eritematoso, hipertensión arterial sistémica, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, fenómeno de Raynaud, diabetes mellitus, insuficiencia venosa, liquen escleroso y atrófico, sífilis, dislipidemia, gota, crioglobulinemia, endarteritis obliterante, tromboangéitís obliterante, poliarteritis nodosa, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, intoxicación con metales pesados (arsénico, mercurio y plomo), mononucleosis y SIDA.

b) Neoplasias no hematológicas: colon, timoma y astrocitoma.

c) Medicamentos: bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino), pergolida, bromocriptina, ticlopidina, norefedrina, medio de contraste yodado y vacuna contra la influenza y hepatitis.<sup>2-4,7-10</sup>

El diagnóstico de eritromelalgia del caso que se discute en el presente estudio es principalmente clínico, y se basa en la historia clínica y la exploración física. Pueden hacerse otros estudios complementarios (ultrasonido Doppler, oximetría transcutánea, índice braquial-tobillo, evaluación neurológica y vascular) cuando el diagnóstico es dudoso o incierto con el objetivo de descartar o corroborar los diagnósticos diferenciales: enfermedad de Fabry, eritema palmar, neuropatía periférica, acroдинia infantil, distrofia simpática refleja (CRPS1), compresión neural, neuroma plantar, insuficiencia venosa crónica, enfermedades vasculares oclusivas, intoxicación por mercurio, esclerosis múltiple, fascitis plantar y angiodiscinesias paraneoplásicas.<sup>2-4,6,8,9,11</sup>

Existen algunos reportes donde se observa relación entre la eritromelalgia y la diabetes mellitus tipo 1, ambas pueden confundirse cuando se inicia el tratamiento con insulina, ya que el paciente, además de la neuropatía, cursa con edema y eritema. Esta afección se conoce como edema por insulina.<sup>10</sup>

El tratamiento se enfoca a controlar y reducir los síntomas vasculares y neuropáticos, no existe alguno totalmente efectivo y para el de primera línea se proponen medidas generales que controlen los síntomas y disminuyan la frecuencia de los ataques: reposo,

elevación del miembro afectado, aplicación de frío local (agua fría, caminata sobre la nieve o el piso frío, o colocar los pies en una ventana) y evitar temperaturas elevadas,<sup>6,11-13</sup> aunque las medidas casi nunca son eficaces.

El ácido acetilsalicílico es el tratamiento farmacológico de elección, ya que reduce el componente inflamatorio y disminuye las complicaciones isquémicas.<sup>1</sup>

Este fármaco puede emplearse en todas las formas de eritromelalgia; sin embargo, la primaria suele ser resistente y sólo en algunas ocasiones se logra mejoría duradera. Las formas que responden a este tratamiento son las que cursan con trombocitemia, que son de mejor pronóstico, evolucionan con la curación o al menos progresan más lento.<sup>1,7,9</sup> La trombocitosis también puede controlarse con el uso de busulfán o heparina.<sup>2,11</sup>

El tratamiento de la eritromelalgia secundaria dependerá de identificar y corregir la causa detonante, sin embargo, también se recomienda añadir ácido acetilsalicílico.<sup>2,4</sup>

Se ha observado respuesta parcial a otros medicamentos, como anticonvulsivos, inhibidores de la recaptura de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, bloqueadores  $\beta$ , vitamina B, bloqueadores de los canales de calcio y sodio, misoprostol, ciclosporina, corticoides sistémicos, pentazona, diaminodifenilsulfona, epinefrina, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, lidocaína y métodos invasores, como bloqueo de nervios simpáticos y estimulación eléctrica transcutánea.<sup>5,6,13</sup> La respuesta a estos medicamentos y procedimientos es variable y difícilmente conducen a remisión completa.<sup>2-4,6,11</sup> Se recomienda simpatectomía lumbar en casos resistentes al tratamiento convencional.

La anatomía patológica de este padecimiento se entiende mejor y existen nuevos tratamientos que parecen proporcionar mejor respuesta; por ejemplo, los canales de sodio dependientes de voltaje son blanco de muchos fármacos, como anestésicos locales, antiarrítmicos y antiépilépticos. Se informa analgesia mediante efecto antinociceptivo inducida con lidocaína, en infusión de dosis única, seguida de mexiletina oral, 600 mg diarios.<sup>1,6</sup> Mork y colaboradores utilizaron el misoprostol para disminuir los cortocircuitos arteriovenosos y los síntomas vasculares.<sup>4</sup> Sin embargo, a pesar de todos estos estudios, el dolor neuropático secundario a eritromelalgia es un problema terapéutico.<sup>11,12</sup>

Conforme los criterios descritos, el caso que se comunica en este artículo corresponde a eritromelalgia primaria, que puede considerarse idiopática pues se pudo encontrar el gen alterado del padecimiento y los síntomas desaparecieron de forma espontánea a largo plazo.

El principal motivo de consulta es el dolor urente neuropático, y no obstante el mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, aún es un reto terapéutico. De hecho, todavía no se sabe por qué algunos pacientes con eritromelalgia primaria responden al ácido acetilsalicílico.

#### REFERENCIAS

1. Drenth JP, Morsche RH, Guillet G, Taieb A, et al. SCN9A mutations define primary erythromelgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels. *J Invest Dermatol* 2005;124(6):1333-8.
2. Paira S, Cassano G, Korol V, Ortiz A, et al. Erythromelalgia with subsequent digital necrosis, glomerulonephritis and antiphospholipid antibodies. *J Clin Rheumatol* 2005;11(4):209-12.
3. Davis MD, Sandroni P, Rooke TW, Low PA. Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy or both? A prospective study of vascular and neurophysiologic studies in erythromelalgia. *Arch Dermatol* 2003;139(10):1337-43.
4. Mork C, Salerud EG, Asker CL, Kvernebo K. The prostaglandin E1 analog misoprostol reduces symptoms and microvascular arteriovenous shunting in erythromelalgia. A double-blind, crossover, placebo-compare study. *J Invest Dermatol* 2004;122(3):587-93.
5. Jeffcoate WJ, Idris I, Game FL. Erythromelgia or Mitchell's syndrome-new names for unexplained signs of inflammation in distal symmetrical neuropathy in diabetes. *Diabet Med* 2004;21(12):1334-8.
6. Hernández DME, Lemm AMC, De Alba AL. Eritromelalgia. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1997;6(1):17-20.
7. Jang HS, Jung D, Kim S, Jo S, et al. A case of primary erythromelalgia improved by mexiletine. *Br J Dermatol* 2004;151(3):708-10.
8. Flores CC, Espejo RF, Dueñas VA, Ramírez RF. Eritromelalgia: reporte del primer caso a nivel nacional y revisión de la bibliografía. *Rev Soc Peru Med Interna* 2003;16(1):20-27.
9. Berlin AL, Pehr K. Coexistence of erythromelalgia and Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(3):456-60.
10. Davis MD. Erythromelalgia. *Mayo Clin Proc* 2004;79(3):298.
11. Ricart JM. Eritromelalgia asociada a trombocitosis esencial. *QMC* 2002;11(4):45-48.
12. Sano S, Itami S, Yoshikawa K. Treatment of primary erythromelalgia with cyclosporine. *N Engl J Med* 2003;349(8):816-7.
13. Bravo MM, Iglesias MJM, Pérez MA, Porto JA, et al. Dolor de extremidades. *An Esp Pediatr* 2002;56(6):589-90.

## Mucormicosis rinorbital: relación clínico-radiológica, histopatología y tratamiento

Teodoro Carrada Bravo\*

### RESUMEN

La mucormicosis es infección fúngica oportunista, afecta principalmente a los diabéticos no controlados, enfermos inmunodeprimidos y ocasionalmente a personas sanas. A pesar de los progresos en el tratamiento antifúngico y de técnicas quirúrgicas, la mortalidad es muy alta. Se comunica un caso clínico-radiológico de mucormicosis rinorbital registrado en una mujer diabética, junto con los estudios histopatológicos y micológicos de una cepa de especies de *Rhizopus* aislado por cultivo del tejido necrótico facial. La enferma fue tratada con anfotericina B intravenosa; la dosis total recibida, 2,800 mg durante 25 días, más limpieza quirúrgica, incluso la enucleación del ojo derecho y la resección de los senos paranasales. Se revisa el protocolo de diagnóstico y el manejo terapéutico de la mucormicosis.

**Palabras clave:** mucormicosis rinorbital, *Rhizopus* spp, caso clínico, diagnóstico, tratamiento.

### ABSTRACT

Mucormycosis is an opportunistic fungal infection, it affects decompensated diabetics, immunosuppressed patients and occasionally healthy persons. Despite advances in anti-fungal therapy and surgical techniques the mortality remains high. A clinical-radiologic case of rhino-ocular mucormycosis, recorded in a diabetic woman is presented, the histopathology and the mycologic study of a *Rhizopus* spp strain isolated by culture of the necrotic facial tissue. The patient was treated with amphotericin B intravenous, total dose 2,800 mg, for 25 days, surgical debridement which included enucleation of the right eye and resection of paranasal sinuses. The diagnostic protocol and therapeutic management of mucormycosis was reviewed.

**Key words:** rhino-ocular mucormycosis, *Rhizopus* spp, clinical case, diagnosis, treatment.

La mucormicosis rino-órbito-cerebral es una infección oportunista causada por hongos zigomicetos de los géneros *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia* y *Mucor* spp.<sup>1,2</sup> La enfermedad se manifiesta principalmente en diabéticos mal controlados con hiperglucemia y cetoacidosis, circunstancias que abaten la actividad fagocítica de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y reducen la opsonización de ciertas bacterias y hongos del ambiente.<sup>3,4</sup> Se comunica un estudio clínico y patológico de mucormicosis rinorbital aguda, la investigación micológica y el tratamiento de la enfermedad.

### HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 45 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, diagnosticada nueve años atrás. Comía de todo, tomaba los medicamentos irregularmente y en los dos últimos años su glucosa en sangre, medida en ayunas, se mantuvo por arriba de 250 mg/mL. Su cuadro inició con edema periorbital y facial derecho que evolucionó en cuatro días. Tuvo dolor sinusal sordo seguido por ptosis palpebral y secreción nasal negruzca y sanguinolenta. Al quinto día de la enfermedad perdió la sensibilidad del hemipaladar derecho y sintió obstrucción nasal bilateral rápidamente progresiva; por este motivo acudió al servicio de urgencias y fue hospitalizada.

En la nota de ingreso se anotó: fiebre de 38° C, cefalea y paresia de los pares craneanos III, IV y VI (figura 1). Al explorar la cavidad bucal se observó necrosis hemorrágica y perforación del paladar (figura 2). Con la rinoscopia se encontró edema de los cornetes y masas algodonosas blanquecinas que obstruían las fosas nasales (figura 3). La biometría hemática reveló: leucocitos, 23,000 por mililitro cúbico; neutrófilos, 80% y formas en

\* Infectólogo, jefe de Educación Médica e Investigación. Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2. Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Guanajuato.

Correspondencia: Dr. Teodoro Carrada Bravo. Calzada de los Rincones núm. 694, colonia Las Plazas, CP 36670, Irapuato, Guanajuato, México. Tel.: (01-462) 625- 1746.

E mail: teocamx@yahoo.com.es

Recibido: mayo, 2005. Aceptado: diciembre, 2006.

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

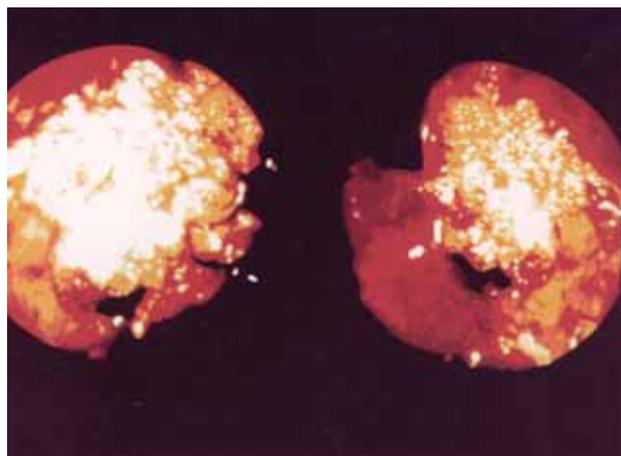


**Figura 1.** La enferma tuvo edema, quemosis y dolor orbital derechos, diplopía y paresia de los nervios oculomotores, de rápida evolución.



**Figura 2.** Se observa la perforación del paladar, el reborde lesional enrojecido y sangrante. La necrosis hemorrágica de curso rápido debe hacer pensar en mucormicosis.

banda, 4%. El pH sanguíneo fue de 7.22; bicarbonato plasmático, 8 mmol/L (acidosis moderada); ferritina sérica, 2,900 mg/mL. La tomografía axial computada de la cabeza mostró opacificación de los senos paranasales y edema de los tejidos periorbitales (figura 4). Con las biopsias del tejido periorbital y del paladar, teñidas con el método del ácido peryódico de Schiff, se descubrió:



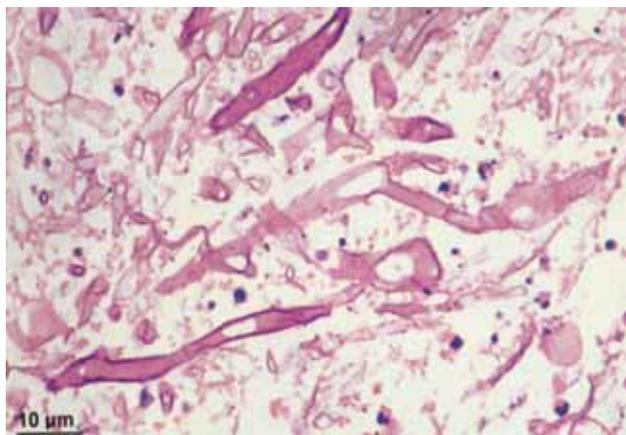
**Figura 3.** Rinoscopia. Los cornetes enrojecidos y edematosos, ocupados por masa friable de filamentos micóticos (micelio) blanquecinos. Las esporas de los mucorales penetran por inhalación.



**Figura 4.** La tomografía axial computada de la cabeza demostró opacificación de los senos paranasales y edema periorbitario derechos (flecha).

necrosis tisular extensa y abundantes hifas anchas (15 mm de diámetro) no septadas que se ramificaban en ángulo recto. La micromorfología de los filamentos era compatible con el diagnóstico de mucormicosis rino-órbito-palatina. Se cultivó el material de biopsia en tubos con medio de Saboureaud glucosado, incubados a temperatura ambiente. Hubo crecimiento rápido del

micelio algodonoso: en 24 h llenó el tubo de cultivo. Para inducir la fructificación y afinar el diagnóstico, se prepararon microcultivos en medio de agar-papa y agar-extracto de malta. Las colonias teñidas con azul-algodonoso formaron esporangios esféricos con apófisis poco marcadas, sostenidas por esporangióforos no ramificados que nacían directamente de los rizoides característicos (figura 6). El tratamiento comenzó de inmediato con anfotericina, repartida cada 12 h (dosis total: 2,800 mg) por 35 días, limpieza quirúrgica, enucleación del ojo derecho y resección de los senos paranasales derechos. La paciente recuperada está en espera de operación reconstructiva.



**Figura 5.** Estudio histopatológico. En el material de biopsia se demostró la necrosis del tejido orbital. Presencia de hifas tubulares anchas no septadas (en listón), teñidas rojo-magenta. Técnica PAS x 600.



**Figura 6.** Microcultivo agar-papa. En el centro se ve el esporangióforo (esf.) incurvado, remata en un esporangio relleno de esporas negras (derecha). El esf. nace de los rizoides hialinos. Se ve otra estructura en "gorro chino" (ángulo inferior izquierdo). Tinción azul de lactofenol x 300.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La evolución clínica rápida y progresiva del proceso edematoso rino-órbito-sinusal se confirmó con la tomografía axial computada, que mostró periostitis de los senos etmoidal y paranasal y edema compresivo del tejido periorbitario. La necrosis palatina en un enfermo diabético no controlado, con fiebre y leucocitosis, debe hacernos pensar en mucormicosis (zigomicosis).<sup>1,3</sup> En el cuadro 1 se resumen las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial. La oclusión rápida de la arteria ocular podría inclinarnos a pensar en arteritis temporal de células gigantes, generalmente tratable con metilprednisolona, mientras se espera el resultado de la biopsia.<sup>6</sup> Los tumores malignos y los pseudotumores, de evolución lenta, son diagnósticos poco probables. La granulomatosis de Wegener es generalmente más extensa que lo observado en esta paciente. La celulitis orbitaria bacteriana es otra posibilidad, aunque de modo general cursa con fiebre alta y produce menos lesiones vasculares.<sup>5</sup>

### Cuadro 1. Diagnóstico diferencial del síndrome rino-órbito-sinusal agudo

#### No infecciosas

- Arteritis temporal de células gigantes
- Tumor maligno orbital
- Pseudotumor de la órbita
- Granulomatosis de Wegener

#### Infecciosas

- Mucormicosis (zigomicosis)
- Aspergilosis orbital
- Celulitis bacteriana

Fuente: Carrada-Bravo. TC<sup>12</sup>.

La mucormicosis es típica de los enfermos debilitados con cetoacidosis diabética.<sup>6</sup> La leucemia y la diálisis peritoneal son factores de riesgo,<sup>7,8</sup> y en fecha reciente se demostró que la administración crónica de hierro (sobrecarga férrica) predispone a la mucormicosis.<sup>9</sup> *A posteriori*, se averiguó que la enferma había recibido varias dosis de deferoxamina para corregir su "anemia"; tal hecho explicaría la concentración anormalmente alta de la ferritina sérica.<sup>10</sup>

## PATOGENIA

*Rhizopus arrhizus* (sinónimo *R. oryzae*) se ha encontrado en piensos, pan y alimentos contaminados. La infección se produce por inhalación de las esporangiosporas, que en las personas debilitadas germinan sobre la mucosa nasofaríngea e invaden las paredes de las arterias y venas, ocasionando trombosis e infartos isquémicos con invasión y propagación linfática de curso rápido. El hongo siderófilo crece óptimamente en pH ácido y temperatura de 39°C (termotolerante), aprovecha la glucosa y posee un sistema enzimático activo de cetorreductasa. Eso explica que la enfermedad sea más frecuente en diabéticos no controlados con cetoacidosis o con sobrecarga férrica.<sup>6,10,11</sup>

Los hongos mucorales son poco patógenos pero se les encuentra en todo el mundo. Actúan como "oportunistas" en los enfermos con anomalías fisiológicas, particularmente aquellos con disminución de la fagocitosis en los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, aunque conservan cierto grado de inmunocompetencia.<sup>12</sup> Los niños nacidos prematuramente y los neonatos mal nutridos son dos grupos vulnerables, además de los leucémicos con neutropenia, los nefrópatas tratados con deferoxamina y los enfermos trasplantados o tratados con dosis altas de corticoesteroides.<sup>12,13</sup>

## MANEJO TERAPÉUTICO

Inmediatamente se debe regular la diabetes mellitus, reducir los corticoesteroides y otros fármacos inmunosupresores o productores de neutropenia (mostaza nitrogenada, antagonistas del ácido fólico, vinblastina, colchicina). Es necesario practicar el desbridamiento amplio de las lesiones craneofaciales; se requiere, a veces, enucleo la órbita. El tratamiento debe ser individualizado, con enfoque interdisciplinario.

La anfotericina B endovenosa, a dosis máxima, es el tratamiento de elección (1 a 1.5 mg/kg), durante 10 a 12 semanas. El itraconazol y otros fármacos azólicos son ineficaces. Cuando el tratamiento es oportuno y correcto, se cura 50% de las infecciones craneofaciales.<sup>14,15</sup>

## DISCUSIÓN

La mucormicosis es la infección fúngica oportunista de mayor gravedad, por la rapidez del proceso, las dificultades diagnósticas y el reconocimiento tardío de la enfermedad.

Dado que el Sector Salud de México dispone de anfotericina B, el pronóstico de la variedad rinocerebral en diabéticos bien controlados debería mejorar, con beneficio máximo del paciente.

Los mucorales son hongos contaminantes, presentes en los laboratorios y salas hospitalarias. El diagnóstico no debe basarse sólo en el aislamiento del hongo: es preciso hacer la relación clínico-radiológica y la histopatología. La identificación de la especie requiere claves especiales, disponibles en laboratorios de referencia.<sup>1,3</sup>

En este caso, la paciente fue tratada en un hospital de segundo nivel y el médico familiar solicitó la hospitalización inmediata. La enferma prácticamente nunca siguió la dieta ni los tratamientos indicados, pero el resultado final fue satisfactorio. La participación colegiada del internista, el otorrinolaringólogo, el patólogo, el cirujano y el infectólogo fue de gran ayuda para establecer el diagnóstico oportuno, seguido de un tratamiento efectivo y útil. Es importante que los médicos familiares, los internistas y otros especialistas se familiaricen con los protocolos de diagnóstico temprano, la prevención y terapéutica de las micosis oportunistas.<sup>4,5,15</sup>

## REFERENCIAS

1. Romero-Zamora JL, Bonifaz A, Sánchez CJ, Lagunas-Ramírez A, Hidalgo-Loperena H. Mucormicosis rinocerebral. Reporte de doce casos. *Rev Med Hosp Gen (Mex)* 2000;63:178-84.
2. Butugan O, Sánchez T, González F, Venosa A, et al. Rhinocerebral mucormycosis: predisposing factors, diagnosis, therapy, complications and survival. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1996;117:53-55.
3. Gokhale YA, Ramnath A, Patil RD, Prasar S, et al. Rhinocerebral mucormycosis associated with diabetic ketoacidosis. *J Assoc Physicians India* 1991;39:970-1.
4. Sugar AM. Agentes de la mucormicosis y especies relacionadas. En: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R, editores. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 4ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1997:pp:595-2606.
5. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Mucormycosis, rhino-orbital. *N Engl J Med* 2002;346:924-9.
6. Abramson E, Wilson D, Arky RA. Rhinocerebral phycomycosis

- in association with diabetic ketoacidosis: report of two cases and a review of clinical and experimental experience with amphotericin-B therapy. *Ann Intern Med* 1967;66:735-42.
7. Bachor R, Baczako K, Kern W. Isolierte cerebrale mucormycose bei leukämie. *Mykosen* 1986;29:497-501.
  8. Boelaert JR, Vergauwe PL, Vandepitte JM. Mucormycosis infection in dialysis patients. *Ann Intern Med* 1987;107:782-3.
  9. Abe F, Inaba H, Kath T, Hotchi M. Effects of iron and desferoxamine on *Rhizopus* infection. *Mycopathologia* 1990;110:87-91.
  10. Veis JH, Contiguglia R, Kein M, Mishell J, et al. Mucormycosis in deferoxamine treated patients on dialysis. *Ann Intern Med* 1987;107:258-9.
  11. Torres-Rodríguez JM. Micosis sistémicas. Monografías clínicas en enfermedades infecciosas núm. 5. Barcelona: Doyma, 1991;pp:75-80.
  12. Carrada Bravo T. Mucormicosis rinorbital en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Mex Oftalmol* 2004;78:193-5.
  13. Cervantes-Apolinar Y, Peña-Alonso R, Tanaka-Kido J. Mucormicosis neonatal ¿nosocomial? Informe de un caso y revisión de la literatura. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:568-74.
  14. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994;39:3-22.
  15. Galetta SL, Wulc AE, Goldberg HI, Nichols CW, et al. Rhinocerebral mucormycosis: management and survival after carotid artery occlusion. *Ann Neurol* 1990;28:103-7.



**D**espués de leer con atención la revisión de Jiménez-Zepeda y Martínez-Leyva sobre la enfermedad ósea del mieloma múltiple (Med Int Mex 2007;23:126-132), me ha quedado una duda sobre el término correcto para referirse a estos medicamentos que se emplean en el tratamiento de esta condición, los *bisfosfonatos* (con *ese*). Los autores de la revisión eligieron usar el término de *bifosfonatos* (sin *ese*), que casi nadie emplea. Los bisfosfonatos son análogos estructurales de los pirofosfatos enzimáticos que inhiben la resorción del hueso: todos ellos comparten una “columna vertebral” tipo P-C-P, en la que la C es un carbón y la P un grupo fosfonato; los fosfonatos actúan como “anzuelos de hueso” y son esenciales para la fijación a la hidroxiapatita [Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. Pediatrics 2007;119(Suppl 1):S150-62].

No soy capaz de definir cuál de los dos términos es el correcto en castellano; como muchos más autores usan el término de bisfosfonatos (con *ese*) yo lo elijo y propongo usarlo.

*Guillermo J. Ruiz-Argüelles*

Director General del Centro de Hematología y  
Medicina Interna de Puebla.  
8B Sur 3710, Puebla, Pue. México.  
E-mail: Gruiz1@clinicaruiz.com

## SANTOS, HECHICEROS Y CURANDEROS

Por Víctor Hugo Córdova Pluma.

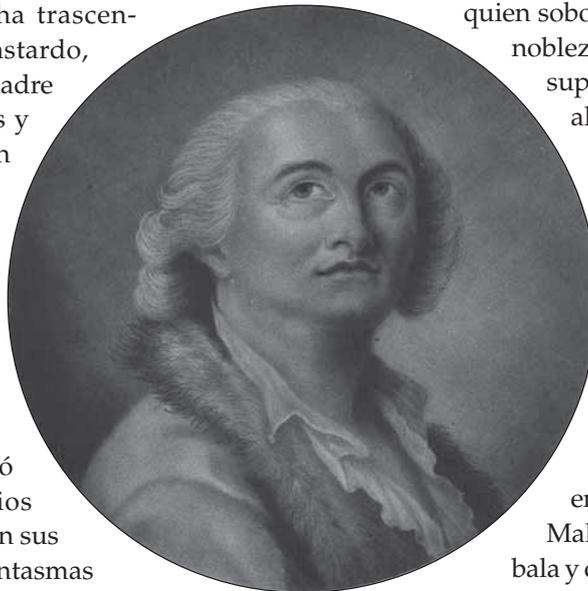
Jefe de posgrado de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle,  
Internista con certificación vigente.

### El Conde Alessandro di Cagliostro (1743-1795)

*La curación, viejo sueño de la humanidad que ha tejido a su alrededor un manto capaz de cubrir a los hombres más sabios y a los grandes charlatanes. Ejemplos sobran y, lamentablemente, sobrarán...*

Entre junio y julio de 1743, en Sicilia, nació *Giuseppe Balsamo*, uno de los más conocidos engañadores que ha trascendido por siglos. Bastardo, permaneció al lado de su madre que vendía verdura, vísceras y ocasionalmente su cuerpo. En medio de la miseria aprendió que la gente estaba dispuesta a pagar cualquier precio por mantenerse joven, aliviar sus enfermedades, pero más aún, a ser escuchados y recibir un consejo mágico o un vínculo con el "más allá". De esta manera se relacionó con los brujos de los barrios bajos de Italia que prodigaban sus favores ocultos en voz de fantasmas diabólicos. Sus primeros ingresos económicos provenían de las preparaciones a base de hierbas, según para aliviar la comezón y las injurias de los genitales de las prostitutas.

Vivaz en la palabra, de gran imaginación, endeudado pero vestido a la moda e indiscutiblemente sin escrúpulos, decidió alejarse de la pobreza a cualquier costo y de esta manera idealizar sus primeras fechorías. Para no ser rechazado por los adinerados, Guissepe creó su autobiografía. Una trama inteligente que enmarcaría a todo un personaje. A pesar de ser hereje y en algún momento de su vida practicar a ritos satánicos, afirmaba provenir de una familia cristiana de noble cuna y estar a cargo de un tío adinerado;



tal situación lo llevó a La Meca y El Cairo. Con esa mentira buscó en Roma a un maestro artesano a quien sobornó para falsificar un título de nobleza, utilizando el apellido de una supuesta tía –de la cual no existió algún documento histórico–. Es así como aparece el *Conde Alessandro di Cagliostro*, que con diversos engaños construyó un pequeño capital para que los relevantes curanderos e importantes médicos de la época le enseñaran el oficio. A los veintitrés años viajó a Malta decidido a forjar fama; en esa isla recibió la iniciación en la Orden de los Caballeros de Malta, donde estudió alquimia, cábala y otras ciencias ocultas. El vínculo de este hombre con situaciones esotéricas se resalta cuando Alejandro Dumas lo recrea en una de sus novelas y Humberto Eco alude al mismo nombre en su novela *El péndulo de Foucault*.

A su regreso a Italia, de forma tramposa y grotesca, se instaló con mentiras como el representante del gremio de sanadores de su ciudad natal. De esta manera adquirió clientes, cobró a todo aquel que deseara anunciarse sin importar su oficio (médico o vendedor de remedios), invadió espacios, dictó conferencias sin importar el tema (anunciándose como una autoridad mágica en todas las artes), eliminó a sus colegas de presentaciones ante importantes mandatarios, colocó su sala médica, abrió diversas sucursales con su nom-

bre e inventó un sistema de ahorro, del cual se llevó todas las ganancias. En medio de esos avatares se ganó la confianza de un comerciante de telas inmensamente rico, a quien impresionó con sus dotes de clarividente a cambio de inmensas sumas de oro. Es un episodio no bien documentado pero relacionado con dos hechos interesantes: la muerte súbita del enfermo y el rápido enriquecimiento del curandero.

Este charlatán, que se hacía llamar “el último alquimista”, recorrió Europa en el siglo XVIII identificado por la gente como una eminencia médica. Enamoró a las mujeres con asombrosas historias para que le abrieran las puertas de la corte francesa; ahí practicó libremente la magia, alquimia, adivinación por medio de la bola de cristal, curación por la imposición de las manos, conjuro de los espíritus y la predicción de los números ganadores de los juegos de azar. Versátil empresario, vendía pociones mágicas, el “elixir de la vida” y la piedra filosofal. Inició con diversas salas de maternidad a precios muy bajos, favoreció el aborto y lo cobró muy bien entre las hijas, amantes y hermanas de los poderosos de la época; además, aseguraba curar la infertilidad. Realizaba sesiones espiritistas, transmutaba los metales y practicaba la magia negra (exorcizaba a los demonios); sin embargo, su mayor éxito lo constituyó la curación psíquica. El Conde Alessandro di Cagliostro llamó la atención de los médicos y de la Santa Inquisición por curar el insomnio, dolores musculares graves, fatigas agotadoras, pesadillas, sudoraciones nocturnas escalofriantes y, además, ausencia del deseo carnal con sólo dos métodos: la posesión psíquica y la sexual. Entre la hipnosis y la fornicación se propiciaba la terapéutica de “El Divino Cagliostro”, quien afirmaba contar con casi 300 años de vida, sin alguna cana o arruga que lo distinguiera.

En Roma conoció a Lorenza Feliciano con quien se casó y a la que convirtió en su mejor promotora, incluso la prostituyó para recibir el apoyo de los aristócratas. Para ello le cambió el nombre por Serafina.



Existen documentos que narran cómo Cagliostro predijo la Revolución Francesa a través de la voz de Serafina, ante la mirada incrédula de la nobleza de Gales, varios años antes que ocurriera. Era Lorenza o Serafina, quien desnuda y bien bebida de generosos licores, servía de intérprete de los sueños que le narraban al iluminado Conde, desde la Francia cortesana hasta la poderosa Rusia.

Después de viajes interminables y concertaciones con actores, rodeó la intriga a las meretrices y a los pordioseros que cooperaban con pasión en las presuntuosas exposiciones de “El Divino”. En Francia, él y su esposa fueron acusados por un ilícito que sus admiradores calificaron como un infame engaño; fraude relacionado con el episodio del “Collar de la Reina”. Estos personajes fueron embaucados por la

Condesa de Lamotte, quien cometió una estafa de 1.6 millones de francos por un collar de diamantes que, se supone, estaba destinado para la reina María Antonieta. Varios historiadores afirman que Luís XVI autorizó a la Reina, después de nueve meses, visitar a su consejero esotérico en La Bastilla. Después de esa cita se le permitió enfrentar al tribunal con su propia defensa. Según la leyenda, Cagliostro y su esposa obtuvieron la libertad mediante una fantástica y nueva historia –diría yo, una enmienda a su autobiografía–. Argumentó que lo había criado, en Arabia, un hombre llamado Althotas y que le había enseñado el ocultismo. Explicó que sus riquezas procedían de un alto jerarca de La Meca, quien misteriosamente le abría cuentas bancarias por haber salvado a su primogénito, gracias a su clarividencia. Negó ser miembro de la secta secreta de los rosacruces así como tener trescientos años; además, comentó que había profetizado que la Condesa de Lamotte era una mujer peligrosa. Acierto y error. Maniobra adecuada para obtener la libertad junto con su esposa, argumento suficiente para ser expulsado de Francia y vincularlo con malas artes que no provenían de los europeos tradicionales, aunque libertinos e hipócritas, pero sí de los pueblos musulmanes.

Inglaterra fue su siguiente destino, por supuesto, ocultando su última biografía. Sin dinero, Cagliostro y su esposa encontraron un negocio redondo. A toda prisa crearon otra historia encantadora. Mencionó que era un iluminado, se capitalizó en una orden masónica de ricos incautos que apreciaban pagar por una filiación de “gente culta”. Para ello compró un libro escrito en 1779 por George Crofton. Así, tal vez en 1782, creó en París el *Rito de Adopción de Cagliostro* denominado *Madre Logia de Adopción de la Alta Masonería Egipcia*. Nombró a Lorenza como la *Gran Regente* mientras él se asumía como el *Gran Maestro*. Así convivió con diversos personajes de las más importantes esferas sociales. En marzo de 1785 lo invitaron al Gran Congreso de la Masonería Filosófica, en su calidad de creador del citado rito egipcio. Los expertos en estos temas señalaron comentarios desastrosos, acerca de sus exposiciones, hasta rechazarlo y ponerlo en ridículo.

Volvió a casa con apremio e incomodidad, leyó, buscó, visitó a los locos, hechiceros, cultivadores de ritos y sectas. Se involucró con la magia negra. Su fervor por lo demoníaco se transformó en obsesión. Produjo diversas lociones para el amor, la intriga y la potencia sexual. Fue invitado por una familia de mercaderes de brebajes a comercializar una sustancia para bajar de peso... trabajó en su taller y ¡por fin! encontró su nuevo éxito “la loción para volverse invisible”. En ese



momento lo descubrió un periodista, quien publicó, en un diario londinense, los múltiples embustes del mago y de su aún bellísima esposa; historia que destruyó su refulgente reputación. Se estima que esto sucedió alrededor de 1791, por lo que regresaron a Italia. La Iglesia Católica hizo que los detuvieran y los enviaran a prisión. Pasaron, tal vez, entre quince y dieciocho meses de interrogatorios en manos de la Inquisición, hallados culpables de “impiedad y herejía”. Lorenza fue condenada a muerte, pero dio testimonio de lo que sabía de su marido a cambio del perdón. Fue enviada a un convento, en Roma, donde enloqueció y se cree que murió en 1794. El final de Cagliostro fue pavoroso, lo sentenciaron a muerte el 7 de abril de 1791; sin embargo, el Papa Pío VI le conmutó dicha sentencia por la de

cadena perpetua. Fue enviado a una prisión en San Leo, Pesaro, donde se cuenta que enloqueció dictando a gritos profecías, augurios y recetas que escribía en las paredes de la celda con su excremento. Murió en dicha prisión a los cincuenta y dos años de edad. Por supuesto, existieron rumores que señalaban su supervivencia, ahora en América; que un dragón lo rescató y lo depositó en Liberia; que escribió su historia en uno de los acantilados de los Alpes Suizos (veinte años después de su supuesta muerte) y que –no podía faltar– se volvió invisible, para simplemente salir por la misma puerta por donde entró.

#### NOTA ACLARATORIA

El autor del Rincón del internista de *Medicina Interna de México* 2007;23(2):182 es el Dr. Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz y no el Dr. Manuel Ramiro Hernández.

HEMOS INICIADO, EN TODO EL PAÍS, LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN PARA CREAR UN DIRECTORIO ACTUALIZADO. LES SOLICITAMOS A TODOS LOS SOCIOS NOS ENVÍEN ESTE FORMATO CON LA ACTUALIZACIÓN DE SUS DATOS AL FAX: 5543-1265

COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO, A.C.  
FORMATO DE ACTUALIZACIÓN DE DATOS DE SOCIOS

APELLIDO PATERNO: \_\_\_\_\_ APELLIDO MATERNO: \_\_\_\_\_  
NOMBRE(S): \_\_\_\_\_ CURP: \_\_\_\_\_

DOMICILIO PARTICULAR

CALLE Y NÚM.: \_\_\_\_\_  
COLONIA: \_\_\_\_\_  
CIUDAD O MUNICIPIO: \_\_\_\_\_  
ESTADO: \_\_\_\_\_ CP: \_\_\_\_\_  
TELÉFONO: \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN DEL CONSULTORIO

CALLE Y NÚM.: \_\_\_\_\_  
COLONIA: \_\_\_\_\_  
CIUDAD O MUNICIPIO: \_\_\_\_\_  
ESTADO: \_\_\_\_\_ CP: \_\_\_\_\_  
TELÉFONO: \_\_\_\_\_ EXTENSIÓN: \_\_\_\_\_

DATOS COMPLEMENTARIOS

E-MAIL: \_\_\_\_\_  
FAX: \_\_\_\_\_  
INSTITUCIÓN U HOSPITAL DONDE REALIZÓ LA RESIDENCIA:  
\_\_\_\_\_  
INSTITUCIÓN Y HOSPITAL DONDE TRABAJA:  
\_\_\_\_\_  
CÉDULA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA:  
\_\_\_\_\_

GÉNERO:            HOMBRE             MUJER

# Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse impreso, por cuádruplicado, en hojas tamaño carta (21 x 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 hojas.  
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. **Las gráficas**, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. **Los cuadros** (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Introducción.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos

(pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.

d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.

e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-9.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

12. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

La revista **Medicina Interna de México** se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)