

El fraude científico es una realidad desde hace mucho tiempo, pero en la actualidad ha alcanzado gran relevancia, tanta que ha rebasado al propio interés en la ciencia y se trata en otras publicaciones. Luis Miguel Ariza hace una revisión extensa de él en la revista *El País*.¹ Absolutamente dramático y curioso, y de gran relevancia, resulta el caso del biólogo austriaco Paul Kammerer, quien tratando de demostrar que las habilidades de ciertos animales se heredan a sus descendientes, habituó a unos sapos que se apareaban en tierra para hacerlo en el agua, incluso sostuvo que desarrollaban en sus manos unas diminutas espinas para que los machos sujetaran a las hembras; el “investigador” adquirió gran renombre, pero cuando se descubrió que las espinas estaban pintadas con tinta china cayó en absoluto descrédito y optó por suicidarse en 1926 (los artículos aparecieron en *Nature*).²

Es curioso que la falsificación fuera muy parecida a la que realizó muchos años después, en 2005, Hwang Woo-Suk en sus hallazgos sobre la obtención de células embrionarias a partir de lo que sería el primer embrión clonado, *Science* había publicado varios artículos de Woo-Suk hasta que descubrió que, entre otras cosas, falsificaba las imágenes con un programa informático, casi como la tinta china de 1926. No pueden hacerse muchas referencias del investigador coreano porque la respuesta de las revistas fue retirar sus publicaciones. Me parece que las justificaciones del cuerpo editorial son acertadas al esgrimir que se tiene que confiar en la buena fe de los investigadores y que si la publicación está tan bien hecha que parece cierta y la firma un científico de prestigio, puede engañar a los revisores y al cuerpo editorial, quizás en lo que no estoy de acuerdo es en retirar las publicaciones, porque el pasado no puede ser modificado, basta con hacer las aclaraciones necesarias.³⁻⁷

Estos dos casos tan distantes y tan cercanos son un ejemplo de fraude motivado seguramente por la búsqueda de prestigio y dinero. Pero existen otras motivaciones, a principios del decenio de 1970, en Filipinas, aparentemente se descubrió, en la Isla de Mindanao, una tribu prehistórica, el entonces gobierno de Filipinas lo propagó a través de muchos medios, y en 1974 prohibió acercarse a la isla para evitar la contaminación del grupo y mantenerlo sin relación con la sociedad moderna. En 1986, cuando cayó el régimen, se descubrió que todo había sido un fraude creído incluso por medios como *National Geographic*, que publicó varios reportajes y le concedió una portada: los habitantes de Mindanao confesaron que el ministro del interior del gobierno los había aleccionado para fingir el hecho, a cambio de recibir muchas prebendas.

James Randi es un ex mago que se ha dedicado a desenmascarar a los poseedores de poderes paranormales y también a falsos científicos: cuando en *Nature* se publicaron algunos artículos sobre los poderes de Uri Geller, famoso mediáticamente, Randi asistió con el físico John Taylor al King's College of London, en donde demostró los trucos de que se valía Geller para confundir a grandes públicos y a algunos científicos, en opinión del ex mago, estos poseedores de poderes paranormales deben meterse en el mismo saco que los científicos fraudulentos, que no tienen mayores disculpas que los policías delincuentes, motivados por adquirir dinero, fortuna y prestigio.⁸

Nuestra revista fue víctima de un fraude editorial, un autor nos envió casos clínicos como propios, todo lo que en un caso clínico puede ser propio, es decir, pacientes que habían sido estudiados y tratados por él, sin embargo, descubrimos que los casos y sus datos habían sido ya publicados en otros medios. Hemos decidido pedir a nuestros revisores un mayor empeño en su trabajo, pero continuar confiando en las buenas intenciones de los autores. La labor del revisor es muy difícil, comprometida e ingrata, y la revista sólo puede estar permanentemente agradecida con ellos.

En la sección Cartas al editor de este número podrán ver los pormenores del caso que aquejó a nuestra revista.

Manuel Ramiro H
Editor

REFERENCIAS

1. Ariza LM. Fraudes científicos. *El País semanal* 2008;(1):54-61, disponible en internet en la URL: < http://www.elpais.com/articulo/portada/Fraudes/cientificos/elpepusocepts/20080106elpepspor_8/Tes?print=1 >
2. Gregory WK. Gladwyn Kingsley Noble (September 20, 1894-December 9, 1940). *Science* 1941;93(2401):10-11.
3. Rusnak AJ, Chudley AE. Stem cell research: cloning, therapy and scientific fraud. *Clin Genet* 2006;70(4):302-5.
4. Gwatkin RB. Letter from the Editor-in-Chief. Re: the Woo Suk Hwang articles in *Science*. *Mol Reprod Dev* 2006;73(7):795.
5. Nau JY. The truth of professor Hwang Woo-suk. *Rev Med Suisse* 2005;7(44):2888.
6. Cunningham A. Woo Suk Hwang. *Sci Am* 2005;293(6):48.
7. Mandavilli A. Profile: Woo-Suk Hwang. *Nat Med* 2005;11(5):464.
8. Randi J. The detection of fraud and fakery. *Experientia* 1988;44(4):287-90.

Síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral

Carlos Castro Sansores,* Adrián Santos Rivero,**** Juan Carlos Salazar Rendón,** Iván Díaz Rodríguez,*** Renán Góngora Biachi,*** Pedro González Martínez***

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de lipodistrofia asociado al tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH se caracteriza por la pérdida subcutánea periférica y acumulación central de tejido adiposo.

Objetivo: determinar la prevalencia del síndrome de lipodistrofia en un grupo de pacientes con infección por VIH que recibía tratamiento antirretroviral en Yucatán, México.

Material y métodos: estudio prospectivo, observacional, descriptivo y transversal. Se estudiaron 123 pacientes de uno y otro sexo que acudían al Hospital General Agustín O'Horán de la Secretaría de Salud y que tenían al menos un año de recibir tratamiento antirretroviral. A cada paciente se le aplicó un cuestionario para obtener sus datos clínicos y demográficos, y se le hicieron mediciones antropométricas de los pliegues cutáneos (mejilla, bíceps, tríceps y fémur), del IMC y del índice cintura-cadera.

Resultados: la prevalencia del síndrome de lipodistrofia fue de 16%, 5% manifestó lipohipertrofia, 40% lipoatrofia y 55% un patrón mixto. Su manifestación se asoció con la duración del tratamiento antirretroviral (36.05 vs 30.7 meses, $p = 0.02$).

Conclusiones: la prevalencia del síndrome de lipodistrofia que se manifestó en los pacientes del estado de Yucatán fue menor a la reportada en otros países, y la antropometría ofrece una alternativa de bajo costo para diagnosticarlo en nuestro medio.

Palabras clave: lipodistrofia, VIH, tratamiento antirretroviral.

ABSTRACT

Background: Lipodystrophy syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy is characterized by loss of peripheral subcutaneous adipose tissue and increase of central adipose tissue.

Objective: To determine the prevalence of lipodystrophy syndrome in a group of HIV-infected patients who receive antiretroviral therapy, at Yucatan, Mexico.

Material and method: Prospective, observational, descriptive and cross-sectional study over 123 patients with at least one year of antiretroviral therapy at Hospital General Agustín O'Horan. To collect its clinical and demographic data, it was applied a questionnaire to each patient. Anthropometric measurement in their skin folds (cheek, biceps, triceps, and femur) was made, and BMI and the waist/hip index were calculated.

Results: Prevalence of lipodystrophy syndrome was 16%, 5% with hypertrophy, 40% with atrophy and 55% with a mixed pattern. Presence of lipodystrophy syndrome was associated to the duration of the antiretroviral therapy.

Conclusion: Prevalence of lipodystrophy syndrome, present in Yucatan's patients, was lower to that reported in other countries. Anthropometry offers a low-cost alternative to diagnose this disease.

Key words: Lipodystrophy, HIV, antiretroviral therapy.

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sufrió considerables cambios a mediados del decenio de 1990 con los inhibidores de proteasas, que junto a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), permitieron el paso desde la monoterapia hasta el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA), que actualmente se considera el pa-

trón de referencia para tratar la infección por VIH. El TARAA permitió a las personas infectadas vivir más tiempo y sufrir menos infecciones oportunistas.¹ Sin embargo, a finales de dicho decenio se empezó a manifestar un síndrome que afecta la distribución de la grasa corporal de quienes reciben el TARAA.² A estas alteraciones se les denominó síndrome de lipodistrofia asociada al VIH.

Este síndrome se caracteriza por la aparición de trastornos metabólicos y morfológicos debidos al TARAA, padecimientos similares a las lipodistrofias congénitas y adquiridas que, en este caso, parecen ser inducidos por los inhibidores de proteasas y por los INTR en menor grado.³ Las anomalías metabólicas del síndrome de lipodistrofia comprenden alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y las morfológicas, la emaciación del tejido adiposo subcutáneo de las extremidades, cara y glúteos, y la acumulación de tejido adiposo intrabdominal en la región dorso-cervical y en el tejido mamario en las mujeres.⁴

Diversas hipótesis han tratado de explicar estos cambios. Una de ellas propone que los inhibidores de proteasas tienen alta afinidad por la proteína de unión del ácido retinoico citoplasmático tipo 1 (PUAR-1), cuya región C-terminal es 58% homóloga con el sitio catalítico de la proteasa del VIH.⁵ En este contexto, la PUAR-1 funge, a través del ácido retinoico intracelular, como inhibidor de la apoptosis de los adipositos al regular su diferenciación y proliferación, especialmente en el tejido adiposo periférico. Su interacción con los inhibidores de proteasas lleva a la disminución de la diferenciación y el aumento de la apoptosis de los adipositos periféricos, manifiestos en los cambios de lipoatrofia observados en pacientes que reciben TARAA.⁶ Carr demostró la alta prevalencia de estos hallazgos en pacientes que recibían inhibidores de proteasas, en comparación con un grupo control que no los recibía (64 vs 3.4%).⁷ Si bien esta hipótesis explica, al menos en parte, la patogenia del síndrome de lipodistrofia, algunos pacientes lo manifiestan sin recibir

dichos inhibidores. Otra hipótesis asocia la toxicidad mitocondrial de los INTR, a través de la inhibición de la ADN polimerasa γ mitocondrial, con los cambios en el tejido adiposo.⁸ Esta enzima es decisiva para la replicación del ADN mitocondrial y su inhibición induce toxicidad relacionada probablemente con la redistribución de la grasa corporal. Esta hipótesis se basa en el hecho de que las características clínicas de este síndrome son similares a las observadas en la lipomatosis múltiple simétrica, que tiene su origen en un mal funcionamiento mitocondrial.³ Además, diversos estudios han mostrado que las alteraciones morfológicas también pueden observarse en pacientes con TARAA e INTR pero sin inhibidores de proteasas.⁹

El síndrome de lipodistrofia se subdividió según sus características morfológicas en *tipo 1*: pérdida de grasa (lipoatrofia); *tipo 2*: acumulación de grasa (lipodistrofia); *tipo 3*: mixto (combinación de las dos anteriores), y *tipo 4*: alteraciones metabólicas sin cambios morfológicos.¹⁰

Como no existe una definición universalmente aceptada, la prevalencia que se reporta es muy variable. Un estudio italiano reportó una prevalencia de 19%¹¹ en un grupo de pacientes que inició su primer esquema de TARAA y que fue seguido durante 18 meses. En España, la prevalencia fue de 28%¹² y se determinó que la duración de TARAA podía predecir mejor la manifestación del síndrome. Otro estudio italiano reportó una prevalencia de 47%¹³ y en Dinamarca fue de 14%.¹⁴ En México no se cuenta con estudios sobre la prevalencia del síndrome de lipodistrofia a pesar de que un número importante de pacientes está recibiendo TARAA.

Generalmente estos cambios morfológicos se diagnostican mediante estudios de tomografía computada o densitometría; sin embargo, en países con recursos insuficientes como el nuestro, estos métodos pueden no estar al alcance de la mayor parte de los centros de atención de pacientes con VIH.

De aquí el objetivo de investigar cuál era la prevalencia del síndrome de lipodistrofia con base en la medición de los pliegues cutáneos mediante plicometría, ya que ésta puede ser una alternativa útil y de muy bajo costo. Además, determinar cuál de sus tipos era el más frecuente entre los pacientes atendidos y si algún esquema terapéutico se relacionaba con el síndrome.

* Unidad de Investigación Interinstitucional Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina.

** Facultad de Medicina.

*** Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán.

**** Servicio Integral Especializado, Hospital General Agustín O'Horán, Servicios de Salud de Yucatán.

Correspondencia: Dr. Carlos J. Castro Sansores. Unidad de Investigación Interinstitucional Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán. Av. Itzaes núm. 498 por 59-A, Centro, CP 97000, Mérida, Yucatán, México. E-mail: ccastrosansores@gmail.com

Recibido: julio, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

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

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional. Se estudió a los pacientes del Servicio Integral Especializado de la Secretaría de Salud de Yucatán que acudían a sus citas regulares de control, que cumplían con los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio. De acuerdo con cifras oficiales se estimó que hasta diciembre de 2006 había en Yucatán 763 personas vivas con VIH/SIDA. Se consideró una prevalencia de alteraciones morfológicas de 10%, un error estimado de 5% y un intervalo de confianza de 95% (IC 95%); el tamaño de la muestra requirió, al menos, 117 pacientes. A cada paciente se le aplicó un cuestionario creado ex profeso en donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio, y un apartado autoaplicable con preguntas respecto de los cambios en su morfología, según su propia percepción.

Criterios de inclusión

- a) Pacientes con 18 años o más de edad, de uno u otro sexo.
- b) Pacientes que habían iniciado TARAA por lo menos un año antes del estudio.
- c) Pacientes sin antecedentes de trastornos en el metabolismo de la glucosa o de los lípidos, ni en el peso corporal.
- d) Pacientes que no hubieran recibido en los seis meses previos a su registro en el estudio algún tipo de esteroide anabólico, hormona de crecimiento o glucocorticoide.

Criterios de exclusión

- a) Pacientes pediátricos.
- b) Pacientes con monoterapia.
- c) Mujeres embarazadas.
- d) Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

Intervención

A cada paciente se le pesó y midió con una báscula clínica con estadímetro (Marca Bamex: capacidad de peso entre 0 y 160 kg, y estatura entre 75 y 200 cm). Con estos datos se estimó el índice de masa corporal (IMC) de acuerdo con la fórmula de Quetelet en cada paciente.

Para las mediciones de los pliegues cutáneos se utilizó un plicómetro tipo Lange (Cambridge Scientific Instruments, Cambridge, MD) con presión de 10 mm² y capacidad entre 0 y 67 mm. Para la medición de los diámetros de la cintura y cadera se utilizó una cinta antropométrica de fibra de vidrio de 150 cm.

Los pliegues que se midieron fueron el de la mejilla, bicipital, tricipital y femoral. Para el pliegue de la mejilla se utilizó el punto que se localiza en la parte media entre zigión y gonion; para el bicipital se midió en la cara anterior del brazo sobre el músculo bíceps, a la altura del punto medio entre el acromion del omóplato y la cabeza del radio. Se tomó el panículo sobre la cara anterior del brazo, justo por arriba del centro de la fosa cubital, a la misma altura que el pliegue del tríceps; el tricipital se midió en la cara posterior del brazo, a la altura del punto medio entre el acromion del omóplato y la cabeza del radio. El punto se marcó con el brazo flexionado 90 grados por el codo y con la palma de la mano orientada hacia la parte anterior del cuerpo. El femoral se midió sobre la cara anterior del muslo, en el punto medio entre el trocánter del fémur y el borde superior de la patela. Este pliegue se midió con la mayor relajación del muslo en forma vertical.

En todos los casos el paciente permaneció de pie, con los pies juntos y los brazos colgando libremente a los costados del cuerpo. Se tuvo siempre un referente óseo claramente identificado. La medición se realizó tomando el panículo entre los dedos pulgar e índice y procurando no tomar el tejido muscular. Los pliegues fueron tomados con los dedos índice y pulgar de la mano izquierda inmediatamente por encima de la marca. Para la medición se utilizó un plicómetro manipulado con la mano derecha, procurando que sus extremos quedaran a la misma profundidad que los dedos y a un centímetro aproximadamente por debajo de éstos. En todos los casos las mediciones se realizaron por triplicado. Las diferencias no debieron ser superiores a dos milímetros; en caso contrario se debió repetir y se obtuvo la media de las mediciones. Todas las mediciones de los panículos se realizaron del lado izquierdo del cuerpo.

Para la medición de las circunferencias de cintura y cadera se utilizó una cinta métrica de fibra de vidrio flexible graduada en centímetros, de 1.5 metros de longitud. La primera se practicó con el paciente de

Cuadro 1. Valores de los pliegues cutáneos, circunferencia de la cintura, IMC e índice cintura-cadera para la población mexicana

Mediciones	Mujeres	Hombres
Panículo bicipital (mm)	6.5	4.1
Panículo tricipital (mm)	17.05	9.06
Panículo de la mejilla (mm)	11.10	8.51
Panículo femoral (mm)	15.38	8.18
Circunferencia de cintura	> 88	> 102
IMC (kg/m ²)	≥ 27 (Talla <1.51 IMC <25)	≥ 27 (Talla < 1.64 IMC < 25)
Índice cintura-cadera	> 0.84	> 0.93

pie y con la cinta en la parte más angosta de la cintura entre la última costilla y la cresta iliaca. Cuando la parte estrecha no fue evidente, se tomó la medida a la altura del ombligo. Para mayor comodidad, el paciente podía levantar los brazos hacia el frente. La medición se expresó en centímetros. La de cadera se realizó con el paciente en ropa interior para registrar la circunferencia máxima de la saliente de los glúteos a la altura del punto más amplio de dicha zona anatómica. El índice cintura-cadera se determinó mediante el cociente que resulta de dividir la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera, ambas en centímetros. Los valores de referencia se consideraron según el género y adecuados a la población mexicana (cuadro 1).¹⁵⁻¹⁷

Definición de los criterios diagnósticos

Se estableció la existencia del síndrome de lipodistrofia si se reunían los siguientes criterios con base en las medidas establecidas para la población mexicana y el género: *a)* aumento del índice cintura-cadera; *b)* disminución de la grasa subcutánea con base en las mediciones de los pliegues cutáneos del bíceps, tríceps, fémur y mejillas; *c)* confirmación del investigador, del aumento en la prominencia de las venas de las extremidades referido por el paciente, y *d)* confirmación del investigador, del aumento notorio y evaluable de la grasa en la región cervical, y mamaria en el caso de las mujeres, referido por el paciente. Para establecer la lipodistrofia se deberían reunir al menos tres de los criterios anteriores.

Análisis estadístico

Los datos recabados se analizaron con una base de datos creada ex profeso en el programa Epi-info

2000. Se obtuvieron la prevalencia y el intervalo de confianza de las alteraciones morfológicas para este grupo de pacientes. Mediante la χ^2 , la prueba exacta de Fisher o ambas, se determinó la asociación de las variables categóricas entre estos trastornos y los tres esquemas terapéuticos empleados, las variables continuas se compararon mediante la prueba ANOVA. Mediante el modelo de regresión logística múltiple se determinaron cuáles de las variables estudiadas fueron consideradas de riesgo para estos padecimientos.

RESULTADOS

Se estudiaron 123 pacientes: 24 (20%) mujeres y 99 (80%) hombres. El promedio de edad del grupo fue de 34.8 (19 a 67) años y el promedio de supervivencia con la infección por el VIH de 40.6 (13 a 132) meses. Todos los pacientes llevaban, al menos, un año recibiendo TARAA y el promedio de tiempo fue de 31.6 (12 a 108) meses. Al momento del estudio 103 (84%) pacientes se encontraban en clase definitiva de SIDA y 20 (16%) en clases no definitivas de SIDA. Dos (1.6%) pacientes recibían únicamente INTR, siete (6%) INTR+INNTR+IP, 42 (34%) INTR+INNTR y 72 (58%) INTR+IP.

El promedio de carga viral del grupo fue de 4.66 (\pm 5.08) Log¹⁰, 39 (32%) pacientes tenían concentraciones indetectables de carga viral. El promedio de linfocitos CD4 fue de 323 (\pm 173) células/ μ L, 47 (38%) pacientes tenían cuentas de CD4 superiores a 350 células/ μ L.

Trece (11%) pacientes refirieron haber notado adelgazamiento de las extremidades (10/99 [10%] hombres y 3/24 [12%] mujeres, $p = 0.7$), 26 (21%) adelgazamiento de la cara (23/99 [23%] hombres y 3/24 [12%] mujeres, $p = 0.3$), 51 (43%) aumento del perímetro abdominal (42/99 [42%] hombres y 9/24

Cuadro 2. Alteraciones referidas por los pacientes mediante autoevaluación

Alteración	Hombres (n = 99)		Mujeres (n = 24)		Total	p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Adelgazamiento de las extremidades	10	10	3	12	13 (11%)	0.7
Adelgazamiento de la cara	23	23	3	12	26 (21%)	0.3
Aumento del perímetro abdominal	42	42	9	38	51 (43%)	0.8
Aumento de la grasa cervical	7	7	5	21	12 (10%)	0.056
Aumento de venas en los brazos	20	20	3	12	23 (19%)	0.5
Aumento de venas en los muslos	21	21	3	12	24 (20%)	0.4

p obtenida con χ^2 , prueba exacta de Fisher o ambas.

[38%] mujeres, $p = 0.8$), 12 (10%) aumento de la grasa en la región dorso-cervical (7/99 [7%] hombres y 5/24 [21%] mujeres, $p = 0.056$), 23 (19%) aumento en la prominencia de las venas de los brazos (20/99 [20%] hombres y 3/24 [12%] mujeres, $p = 0.5$) y 24 (20%) aumento en la prominencia de las venas de los muslos (21/99 [21%] hombres y 3/24 [12%] mujeres, $p = 0.4$) (cuadro 2).

Al medir los panículos adiposos y el índice cintura-cadera se encontró que 24 (20%) pacientes tuvieron adelgazamiento del pliegue de la mejilla (20/99 [20%] hombres y 4/24 [17%] mujeres, $p = 0.9$), 3 (2%) del pliegue del bíceps (3/99 [3%] hombres y ninguna mujer, $p = 0.5$), 28 (23%) del pliegue del tríceps (21/99 [21%] hombres y 7/24 [29%] mujeres, $p = 0.5$) y 9 (7%) del pliegue femoral (8/99 [8%] hombres y 1/24 [4%] mujer, $p = 0.4$). El aumento del índice cintura-cadera se encontró en 47 (38%) pacientes (32/99 [32%] hombres y 15/24 [63%] mujeres, $p = 0.01$) (cuadro 3).

Con base en los criterios establecidos para el diagnóstico de síndrome de lipodistrofia en este estudio, se confirmó en 20 (16%) pacientes, 6/24 (25%) mujeres y 14/99 (14%) hombres, ($p = 0.2$). De éstos, 1 (5%) tuvo lipohipertrofia, 8 (40%) atrofia y 11 (55%) un patrón mixto del síndrome.

Cuando se comparó a los pacientes que manifestaron el síndrome de lipodistrofia con los que no, se observó un IMC de 23.7 ± 3.9 en los primeros y de 25.2 ± 3.3 en los segundos ($p = 0.03$), y un índice de

cintura-cadera de 0.92 ± 0.06 en los primeros y de 0.88 ± 0.05 en los segundos ($p = 0.01$). Los pacientes con el síndrome tuvieron mayor tiempo de supervivencia con la infección por el VIH (45.1 vs 39.8 meses, $p = 0.054$), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el grupo de pacientes con síndrome de lipodistrofia se observó mayor promedio en el tiempo de tratamiento antirretroviral (36.05 vs 30.7 meses, $p = 0.02$) (cuadro 4).

En el análisis univariado no hubo relación con lo siguiente: tipo de esquema antirretroviral, etapa de la infección por VIH, cuenta de CD4 menor a 350 células/ μ L, carga viral indetectable, promedio de CD4, promedio de las concentraciones iniciales de CD4, promedio de la carga viral y promedio de edad. Luego del análisis de regresión logística múltiple, tampoco se encontró asociación con los distintos esquemas terapéuticos empleados, ni con los fármacos que la bibliografía reporta como inductores de lipodistrofia.

DISCUSIÓN

Las alteraciones del síndrome de lipodistrofia tienen prevalencia muy variada debido principalmente a que no existe una definición de él precisa y aceptada. En este trabajo su prevalencia fue de 16%, cifra inferior a la reportada en estudios suizos (43%) y australianos (53%),^{18,19} pero similar a la de un estudio realizado en niños y adolescentes mexicanos en la ciudad de Méxi-

Cuadro 3. Valores obtenidos de la medición de los panículos adiposos y del índice cintura-cadera

Panículo	Hombres (n = 99)				Mujeres (n = 24)				p
	Frecuencia	%	Promedio	DE	Frecuencia	%	Promedio	DE	
Mejilla (mm)	20	20	7.3	0.8	4	17	9.5	0.5	0.9
Bíceps (mm)	3	3	3	0	0	0	0	0	0.5
Tríceps (mm)	21	21	6.6	1.1	7	29	13.8	0	0.5
Fémur (mm)	8	8	6.6	0.5	1	4		2.1	0.4
Índice cintura-cadera	32	32	0.96	0.03	15	63	0.89	0.06	0.01

p obtenida con χ^2 , prueba exacta de Fisher o ambas.

co (14%).²⁰ Una posible explicación a esta diferente prevalencia es que quizá influyan factores raciales, nutricionales o ambos, marcadamente diferentes entre países como el nuestro y los industrializados.

Al igual que la prevalencia global, los distintos tipos del síndrome de lipodistrofia son variables. En los pacientes de este estudio con el síndrome, predominó el patrón mixto (atrofia periférica con aumento de la grasa abdominal), seguido del atrófico y sólo en un caso aumentó la grasa abdominal. Esta característica proporcional del grupo de pacientes en este trabajo fue similar a la reportada en pacientes australianos (32), pero distinta a la de pacientes asiáticos,²¹ en los que predominaron la atrofia (46%) y la obesidad central (32%) aunque el patrón mixto fue menos frecuente (8%). Quizá también estas diferencias se deban a factores raciales, nutricionales o ambos de las distintas poblaciones estudiadas.

Aun cuando no estadísticamente significativa, la frecuencia del síndrome de lipodistrofia en los pacientes de este trabajo fue mayor en el grupo de mujeres, observación ya descrita en un estudio multicéntrico italiano con 2,258 pacientes,²² en los que las alteraciones del tejido adiposo se manifestaron en 29.5% de los hombres y en 41.9% de las mujeres. Probablemente influyan factores de tipo hormonal para esta mayor frecuencia del síndrome en el género femenino.

El índice cintura-cadera fue mayor en los pacientes con el síndrome, lo que señala que aunque existan signos de lipoatrofia también hay mayor incremento de la grasa visceral, hallazgo reportado en la bibliografía.^{23,24}

El síndrome de lipodistrofia fue más frecuente en los pacientes con mayor tiempo de infección por el VIH (aunque no estadísticamente significativo) y en los que tenían más tiempo de recibir el tratamiento antirretroviral. Se sabe que a mayor tiempo con la infección por el VIH, mayor prevalencia de alteraciones en el tejido adiposo.²⁵ Un estudio francés informa que los pacientes con lipohipertrofia, atrofia o alteraciones mixtas tenían mayor tiempo con la infección por el VIH que quienes no las manifestaron (8, 10.3 y 8.2 años vs 6.5 años, $p = 0.004$); estos cambios probablemente se asocien con mayor desgaste por la propia enfermedad y con la producción de alteraciones en diversas citocinas que favorecen las alteraciones del tejido graso.²⁶ Este hecho se relaciona con la producción alterada de adipocitocinas (disminución de la adiponectina e incremento del factor de necrosis tumoral- α) que influyen de manera directa en el metabolismo del tejido adiposo.²⁷

El mayor tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral favorece la manifestación del síndrome de lipodistrofia. En los pacientes de este trabajo también fue un factor vinculado con el síndrome, similar a lo informado en un grupo de pacientes australianos en los que la manifestación de las alteraciones se vinculó —mediante análisis univariado— con el tiempo de tratamiento antirretroviral, sin importar el tipo de esquema utilizado. Estos resultados permiten concluir que una exposición mayor y sostenida al tratamiento antirretroviral aumenta las probabilidades, a largo plazo, de manifestar efectos adversos sobre el metabolismo del tejido adiposo.

Cuadro 4. Diferencias entre las variables estudiadas en los pacientes con síndrome de lipodistrofia y sin él

Variable	Con (n = 20)	Sin (n = 103)	Total	p
Mujer	6 (25%)	18 (75%)	24 (20%)	
Hombre	14 (14%)	85 (86%)	99 (80%)	0.1
INTR	1 (50%)	1 (50%)	2 (2%)	0.2
INTR+INNTR	8 (19%)	34 (81%)	42 (34%)	0.7
INTR+INNTR+IP	2 (29%)	5 (71%)	7 (6%)	0.3
INTR+IP	9 (12%)	63 (88%)	72 (59%)	0.2
Etapa SIDA	17 (14%)	86 (86%)	103 (84%)	0.5
CD4 > 350	10 (21%)	37 (79%)	47 (38%)	0.3
CV indetectable	4 (10%)	35 (90%)	39 (32%)	0.3
Promedio CD4	378 ± 186 (126-821)	312 ± 169 (7-827)		0.1
Promedio de edad	36 (20-60)	34.6 (19-67)		0.7
Promedio supervivencia (m)	45.1 ± 17 (13-85)	39.8 ± 22 (13-132)		0.054
Promedio tiempo de TARA (m)	36.05 ± 10 (12-58)	30.7 ± 15 (12-108)		0.02
Promedio CV (Log ¹⁰)	4.71 ± 5.05	4.6 ± 5.08		0.1
Promedio IMC	23.7 ± 3.9 (18-31)	25.2 ± 3.3 (18-37)		0.03
Promedio ICC	0.92 ± 0.06	0.88 ± 0.05		0.01

p obtenida con χ^2 , prueba exacta de Fisher o ambas.

A diferencia de otros estudios en los que se ha demostrado que el síndrome de lipodistrofia se vincula con el tratamiento con inhibidores de proteasas,²⁸ con mayor recuperación del sistema inmunitario o con el uso específico de la estavudina,²⁹ en el grupo de pacientes de este estudio no se confirmaron estos hechos.

CONCLUSIONES

Este trabajo combina la aplicación de una prueba de autoevaluación al paciente (confirmada por el equipo de salud) con los cambios observados en su conformación corporal y las mediciones antropométricas de los pliegues cutáneos y las circunferencias abdominales, para establecer el diagnóstico de síndrome de lipodistrofia. Se considera que el método es útil para confirmar las alteraciones del tejido adiposo en pacientes con la infección por el VIH que reciben

tratamiento antirretroviral, pues no es costoso, es práctico, fácil de aplicar por personal capacitado y constituye una herramienta valiosa en medios en donde las mediciones directas con tomografía abdominal o absorciónimetría son sumamente costosas y definitivamente fuera del alcance de pacientes e instituciones de salud.

El síndrome de lipodistrofia es uno entre varios efectos adversos del tratamiento antirretroviral manifiestos en los pacientes de nuestra región y sus causas aún no están bien definidas; sin embargo, estudios posteriores de seguimiento a largo plazo y de biología molecular podrían ayudar a entender mejor este padecimiento.

REFERENCIAS

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.

- N Engl J Med 1998;338(13):853-60.
2. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12(7):F51-8.
 3. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108(2):143-52.
 4. Mauss S. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14(suppl 13):S197-207.
 5. Carr A, Samaras K, Chisholm D, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351(9119):1881-3.
 6. Qaqish RB, Rublein J, Wohl DA. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Pharmacotherapy* 2000;20(1):13-22.
 7. Carr A, Miller J, Law M, Cooper D. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14(15):F25-32.
 8. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354(9184):1112-5.
 9. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999;13(13):1659-67.
 10. Galli M, Veglia F, Angarano G, et al. Metabolic and morphological alterations under antiretroviral therapy: preliminary results of Lipodystrophy Italian Multicentre Study (LIMS). Abstracts of the Fifth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. *AIDS* 2000;14(suppl 4):S54. Abstract P133.
 11. Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, et al. Incidence of adipose alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipolCoNa Study. *Arch Inter Med* 2002;162(22):2621-8.
 12. Collazos J, Rodríguez-Guardado A, Maradona JA, et al. Factors influencing the development of lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *Scand J Infect Dis* 2003;35(5):339-40.
 13. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, et al. Morphologic alterations in HIV-infected people with lipodystrophy are associated with good adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2003;4(2):99-106.
 14. Worm D, Kirk O, Andersen O, et al. Clinical lipoatrophy in HIV-1 patients on HAART is not associated with increased abdominal girth, hyperlipidaemia or glucose intolerance. *HIV Med* 2002;3(4):239-46.
 15. Ávila-Rosas H, Tejero-Barrera E. Evaluación del estado de nutrición. En: Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P, eds. *Nutriología médica*. 2ª ed. México: Panamericana, 2001;pp:594-669.
 16. Fundación Mexicana para la Salud AC. *Obesidad, consenso*. 1ª ed. México: Mc Graw-Hill-Interamericana, 2002;pp:2-8.
 17. Chávez-Ballado G. Distribución de tejido adiposo de acuerdo a edad, sexo y ocupación en una población Yucateca. TESIS, México: Escuela Nacional de Antropología e Historia, 1995;pp:43-44.
 18. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(1):50-5.
 19. Miller J, Carr A, Emery S, et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003;4(3):293-301.
 20. Avilés-Cobián R, Pavía-Ruz NM, Muñoz-Hernández MR, Arellano-Montaña SA, Cardiel-Marmolejo L, Sánchez-García AG. Síndrome de lipodistrofia en niños y adolescentes. Abstracts del XLIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición. *Revista de endocrinología y nutrición* 2003.
 21. Paton NI, Earnest A, Ng YM, Karim F, Aboulhab J. Lipodystrophy in a cohort of human immunodeficiency virus-infected Asian patients: prevalence, associated factors, and psychological impact. *Clin Infect Dis* 2002;35(10):1244-9.
 22. Galli M, Veglia F, Angarano G, et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(1):58-61.
 23. Martínez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12(1):13-9.
 24. Engelson ES, Kotler DP, Tan YX, et al. Fat distribution in HIV-infected patients reporting truncal enlargement quantified by whole-body magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 1999;69(6):1162-9.
 25. Mallon PW, Miller J, Cooper D, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003;17(7):971-9.
 26. Thiébaud R, Daucourt V, Mercié P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. *Groupe d'Epidémiologie Clinique du Syndrome d'Immuno-déficience Acquise en Aquitaine*. *Clin Infect Dis* 2000;31(6):1482-7.
 27. Vigouroux C, Maachi M, Nguyen TH, et al. Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17(10):1503-11.
 28. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001;357(9256):592-8.
 29. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 2002;16(18):2447-54.

Síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral

Carlos Castro Sansores,* Adrián Santos Rivero,**** Juan Carlos Salazar Rendón,** Iván Díaz Rodríguez,*** Renán Góngora Biachi,*** Pedro González Martínez***

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de lipodistrofia asociado al tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH se caracteriza por la pérdida subcutánea periférica y acumulación central de tejido adiposo.

Objetivo: determinar la prevalencia del síndrome de lipodistrofia en un grupo de pacientes con infección por VIH que recibía tratamiento antirretroviral en Yucatán, México.

Material y métodos: estudio prospectivo, observacional, descriptivo y transversal. Se estudiaron 123 pacientes de uno y otro sexo que acudían al Hospital General Agustín O'Horán de la Secretaría de Salud y que tenían al menos un año de recibir tratamiento antirretroviral. A cada paciente se le aplicó un cuestionario para obtener sus datos clínicos y demográficos, y se le hicieron mediciones antropométricas de los pliegues cutáneos (mejilla, bíceps, tríceps y fémur), del IMC y del índice cintura-cadera.

Resultados: la prevalencia del síndrome de lipodistrofia fue de 16%, 5% manifestó lipohipertrofia, 40% lipoatrofia y 55% un patrón mixto. Su manifestación se asoció con la duración del tratamiento antirretroviral (36.05 vs 30.7 meses, $p = 0.02$).

Conclusiones: la prevalencia del síndrome de lipodistrofia que se manifestó en los pacientes del estado de Yucatán fue menor a la reportada en otros países, y la antropometría ofrece una alternativa de bajo costo para diagnosticarlo en nuestro medio.

Palabras clave: lipodistrofia, VIH, tratamiento antirretroviral.

ABSTRACT

Background: Lipodystrophy syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy is characterized by loss of peripheral subcutaneous adipose tissue and increase of central adipose tissue.

Objective: To determine the prevalence of lipodystrophy syndrome in a group of HIV-infected patients who receive antiretroviral therapy, at Yucatan, Mexico.

Material and method: Prospective, observational, descriptive and cross-sectional study over 123 patients with at least one year of antiretroviral therapy at Hospital General Agustín O'Horan. To collect its clinical and demographic data, it was applied a questionnaire to each patient. Anthropometric measurement in their skin folds (cheek, biceps, triceps, and femur) was made, and BMI and the waist/hip index were calculated.

Results: Prevalence of lipodystrophy syndrome was 16%, 5% with hypertrophy, 40% with atrophy and 55% with a mixed pattern. Presence of lipodystrophy syndrome was associated to the duration of the antiretroviral therapy.

Conclusion: Prevalence of lipodystrophy syndrome, present in Yucatan's patients, was lower to that reported in other countries. Anthropometry offers a low-cost alternative to diagnose this disease.

Key words: Lipodystrophy, HIV, antiretroviral therapy.

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sufrió considerables cambios a mediados del decenio de 1990 con los inhibidores de proteasas, que junto a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), permitieron el paso desde la monoterapia hasta el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA), que actualmente se considera el pa-

trón de referencia para tratar la infección por VIH. El TARAA permitió a las personas infectadas vivir más tiempo y sufrir menos infecciones oportunistas.¹ Sin embargo, a finales de dicho decenio se empezó a manifestar un síndrome que afecta la distribución de la grasa corporal de quienes reciben el TARAA.² A estas alteraciones se les denominó síndrome de lipodistrofia asociada al VIH.

Este síndrome se caracteriza por la aparición de trastornos metabólicos y morfológicos debidos al TARAA, padecimientos similares a las lipodistrofias congénitas y adquiridas que, en este caso, parecen ser inducidos por los inhibidores de proteasas y por los INTR en menor grado.³ Las anomalías metabólicas del síndrome de lipodistrofia comprenden alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y las morfológicas, la emaciación del tejido adiposo subcutáneo de las extremidades, cara y glúteos, y la acumulación de tejido adiposo intrabdominal en la región dorso-cervical y en el tejido mamario en las mujeres.⁴

Diversas hipótesis han tratado de explicar estos cambios. Una de ellas propone que los inhibidores de proteasas tienen alta afinidad por la proteína de unión del ácido retinoico citoplasmático tipo 1 (PUAR-1), cuya región C-terminal es 58% homóloga con el sitio catalítico de la proteasa del VIH.⁵ En este contexto, la PUAR-1 funge, a través del ácido retinoico intracelular, como inhibidor de la apoptosis de los adipositos al regular su diferenciación y proliferación, especialmente en el tejido adiposo periférico. Su interacción con los inhibidores de proteasas lleva a la disminución de la diferenciación y el aumento de la apoptosis de los adipositos periféricos, manifiestos en los cambios de lipoatrofia observados en pacientes que reciben TARAA.⁶ Carr demostró la alta prevalencia de estos hallazgos en pacientes que recibían inhibidores de proteasas, en comparación con un grupo control que no los recibía (64 vs 3.4%).⁷ Si bien esta hipótesis explica, al menos en parte, la patogenia del síndrome de lipodistrofia, algunos pacientes lo manifiestan sin recibir

dichos inhibidores. Otra hipótesis asocia la toxicidad mitocondrial de los INTR, a través de la inhibición de la ADN polimerasa γ mitocondrial, con los cambios en el tejido adiposo.⁸ Esta enzima es decisiva para la replicación del ADN mitocondrial y su inhibición induce toxicidad relacionada probablemente con la redistribución de la grasa corporal. Esta hipótesis se basa en el hecho de que las características clínicas de este síndrome son similares a las observadas en la lipomatosis múltiple simétrica, que tiene su origen en un mal funcionamiento mitocondrial.³ Además, diversos estudios han mostrado que las alteraciones morfológicas también pueden observarse en pacientes con TARAA e INTR pero sin inhibidores de proteasas.⁹

El síndrome de lipodistrofia se subdividió según sus características morfológicas en *tipo 1*: pérdida de grasa (lipoatrofia); *tipo 2*: acumulación de grasa (lipodistrofia); *tipo 3*: mixto (combinación de las dos anteriores), y *tipo 4*: alteraciones metabólicas sin cambios morfológicos.¹⁰

Como no existe una definición universalmente aceptada, la prevalencia que se reporta es muy variable. Un estudio italiano reportó una prevalencia de 19%¹¹ en un grupo de pacientes que inició su primer esquema de TARAA y que fue seguido durante 18 meses. En España, la prevalencia fue de 28%¹² y se determinó que la duración de TARAA podía predecir mejor la manifestación del síndrome. Otro estudio italiano reportó una prevalencia de 47%¹³ y en Dinamarca fue de 14%.¹⁴ En México no se cuenta con estudios sobre la prevalencia del síndrome de lipodistrofia a pesar de que un número importante de pacientes está recibiendo TARAA.

Generalmente estos cambios morfológicos se diagnostican mediante estudios de tomografía computada o densitometría; sin embargo, en países con recursos insuficientes como el nuestro, estos métodos pueden no estar al alcance de la mayor parte de los centros de atención de pacientes con VIH.

De aquí el objetivo de investigar cuál era la prevalencia del síndrome de lipodistrofia con base en la medición de los pliegues cutáneos mediante plicometría, ya que ésta puede ser una alternativa útil y de muy bajo costo. Además, determinar cuál de sus tipos era el más frecuente entre los pacientes atendidos y si algún esquema terapéutico se relacionaba con el síndrome.

* Unidad de Investigación Interinstitucional Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina.

** Facultad de Medicina.

*** Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán.

**** Servicio Integral Especializado, Hospital General Agustín O'Horán, Servicios de Salud de Yucatán.

Correspondencia: Dr. Carlos J. Castro Sansores. Unidad de Investigación Interinstitucional Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán. Av. Itzaes núm. 498 por 59-A, Centro, CP 97000, Mérida, Yucatán, México. E-mail: ccastrosansores@gmail.com

Recibido: julio, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

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

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional. Se estudió a los pacientes del Servicio Integral Especializado de la Secretaría de Salud de Yucatán que acudían a sus citas regulares de control, que cumplieran con los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio. De acuerdo con cifras oficiales se estimó que hasta diciembre de 2006 había en Yucatán 763 personas vivas con VIH/SIDA. Se consideró una prevalencia de alteraciones morfológicas de 10%, un error estimado de 5% y un intervalo de confianza de 95% (IC 95%); el tamaño de la muestra requirió, al menos, 117 pacientes. A cada paciente se le aplicó un cuestionario creado ex profeso en donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio, y un apartado autoaplicable con preguntas respecto de los cambios en su morfología, según su propia percepción.

Criterios de inclusión

- a) Pacientes con 18 años o más de edad, de uno u otro sexo.
- b) Pacientes que habían iniciado TARAA por lo menos un año antes del estudio.
- c) Pacientes sin antecedentes de trastornos en el metabolismo de la glucosa o de los lípidos, ni en el peso corporal.
- d) Pacientes que no hubieran recibido en los seis meses previos a su registro en el estudio algún tipo de esteroide anabólico, hormona de crecimiento o glucocorticoide.

Criterios de exclusión

- a) Pacientes pediátricos.
- b) Pacientes con monoterapia.
- c) Mujeres embarazadas.
- d) Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

Intervención

A cada paciente se le pesó y midió con una báscula clínica con estadímetro (Marca Bamex: capacidad de peso entre 0 y 160 kg, y estatura entre 75 y 200 cm). Con estos datos se estimó el índice de masa corporal (IMC) de acuerdo con la fórmula de Quetelet en cada paciente.

Para las mediciones de los pliegues cutáneos se utilizó un plicómetro tipo Lange (Cambridge Scientific Instruments, Cambridge, MD) con presión de 10 mm² y capacidad entre 0 y 67 mm. Para la medición de los diámetros de la cintura y cadera se utilizó una cinta antropométrica de fibra de vidrio de 150 cm.

Los pliegues que se midieron fueron el de la mejilla, bicipital, tricipital y femoral. Para el pliegue de la mejilla se utilizó el punto que se localiza en la parte media entre zigión y gonion; para el bicipital se midió en la cara anterior del brazo sobre el músculo bíceps, a la altura del punto medio entre el acromion del omóplato y la cabeza del radio. Se tomó el panículo sobre la cara anterior del brazo, justo por arriba del centro de la fosa cubital, a la misma altura que el pliegue del tríceps; el tricipital se midió en la cara posterior del brazo, a la altura del punto medio entre el acromion del omóplato y la cabeza del radio. El punto se marcó con el brazo flexionado 90 grados por el codo y con la palma de la mano orientada hacia la parte anterior del cuerpo. El femoral se midió sobre la cara anterior del muslo, en el punto medio entre el trocánter del fémur y el borde superior de la patela. Este pliegue se midió con la mayor relajación del muslo en forma vertical.

En todos los casos el paciente permaneció de pie, con los pies juntos y los brazos colgando libremente a los costados del cuerpo. Se tuvo siempre un referente óseo claramente identificado. La medición se realizó tomando el panículo entre los dedos pulgar e índice y procurando no tomar el tejido muscular. Los pliegues fueron tomados con los dedos índice y pulgar de la mano izquierda inmediatamente por encima de la marca. Para la medición se utilizó un plicómetro manipulado con la mano derecha, procurando que sus extremos quedaran a la misma profundidad que los dedos y a un centímetro aproximadamente por debajo de éstos. En todos los casos las mediciones se realizaron por triplicado. Las diferencias no debieron ser superiores a dos milímetros; en caso contrario se debió repetir y se obtuvo la media de las mediciones. Todas las mediciones de los panículos se realizaron del lado izquierdo del cuerpo.

Para la medición de las circunferencias de cintura y cadera se utilizó una cinta métrica de fibra de vidrio flexible graduada en centímetros, de 1.5 metros de longitud. La primera se practicó con el paciente de

Cuadro 1. Valores de los pliegues cutáneos, circunferencia de la cintura, IMC e índice cintura-cadera para la población mexicana

Mediciones	Mujeres	Hombres
Panículo bicipital (mm)	6.5	4.1
Panículo tricipital (mm)	17.05	9.06
Panículo de la mejilla (mm)	11.10	8.51
Panículo femoral (mm)	15.38	8.18
Circunferencia de cintura	> 88	> 102
IMC (kg/m ²)	≥ 27 (Talla <1.51 IMC <25)	≥ 27 (Talla < 1.64 IMC < 25)
Índice cintura-cadera	> 0.84	> 0.93

pie y con la cinta en la parte más angosta de la cintura entre la última costilla y la cresta iliaca. Cuando la parte estrecha no fue evidente, se tomó la medida a la altura del ombligo. Para mayor comodidad, el paciente podía levantar los brazos hacia el frente. La medición se expresó en centímetros. La de cadera se realizó con el paciente en ropa interior para registrar la circunferencia máxima de la saliente de los glúteos a la altura del punto más amplio de dicha zona anatómica. El índice cintura-cadera se determinó mediante el cociente que resulta de dividir la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera, ambas en centímetros. Los valores de referencia se consideraron según el género y adecuados a la población mexicana (cuadro 1).¹⁵⁻¹⁷

Definición de los criterios diagnósticos

Se estableció la existencia del síndrome de lipodistrofia si se reunían los siguientes criterios con base en las medidas establecidas para la población mexicana y el género: *a)* aumento del índice cintura-cadera; *b)* disminución de la grasa subcutánea con base en las mediciones de los pliegues cutáneos del bíceps, tríceps, fémur y mejillas; *c)* confirmación del investigador, del aumento en la prominencia de las venas de las extremidades referido por el paciente, y *d)* confirmación del investigador, del aumento notorio y evaluable de la grasa en la región cervical, y mamaria en el caso de las mujeres, referido por el paciente. Para establecer la lipodistrofia se deberían reunir al menos tres de los criterios anteriores.

Análisis estadístico

Los datos recabados se analizaron con una base de datos creada ex profeso en el programa Epi-info

2000. Se obtuvieron la prevalencia y el intervalo de confianza de las alteraciones morfológicas para este grupo de pacientes. Mediante la χ^2 , la prueba exacta de Fisher o ambas, se determinó la asociación de las variables categóricas entre estos trastornos y los tres esquemas terapéuticos empleados, las variables continuas se compararon mediante la prueba ANOVA. Mediante el modelo de regresión logística múltiple se determinaron cuáles de las variables estudiadas fueron consideradas de riesgo para estos padecimientos.

RESULTADOS

Se estudiaron 123 pacientes: 24 (20%) mujeres y 99 (80%) hombres. El promedio de edad del grupo fue de 34.8 (19 a 67) años y el promedio de supervivencia con la infección por el VIH de 40.6 (13 a 132) meses. Todos los pacientes llevaban, al menos, un año recibiendo TARAA y el promedio de tiempo fue de 31.6 (12 a 108) meses. Al momento del estudio 103 (84%) pacientes se encontraban en clase definitiva de SIDA y 20 (16%) en clases no definitivas de SIDA. Dos (1.6%) pacientes recibían únicamente INTR, siete (6%) INTR+INNTR+IP, 42 (34%) INTR+INNTR y 72 (58%) INTR+IP.

El promedio de carga viral del grupo fue de 4.66 (\pm 5.08) Log¹⁰, 39 (32%) pacientes tenían concentraciones indetectables de carga viral. El promedio de linfocitos CD4 fue de 323 (\pm 173) células/ μ L, 47 (38%) pacientes tenían cuentas de CD4 superiores a 350 células/ μ L.

Trece (11%) pacientes refirieron haber notado adelgazamiento de las extremidades (10/99 [10%] hombres y 3/24 [12%] mujeres, $p = 0.7$), 26 (21%) adelgazamiento de la cara (23/99 [23%] hombres y 3/24 [12%] mujeres, $p = 0.3$), 51 (43%) aumento del perímetro abdominal (42/99 [42%] hombres y 9/24

Cuadro 2. Alteraciones referidas por los pacientes mediante autoevaluación

Alteración	Hombres (n = 99)		Mujeres (n = 24)		Total	p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Adelgazamiento de las extremidades	10	10	3	12	13 (11%)	0.7
Adelgazamiento de la cara	23	23	3	12	26 (21%)	0.3
Aumento del perímetro abdominal	42	42	9	38	51 (43%)	0.8
Aumento de la grasa cervical	7	7	5	21	12 (10%)	0.056
Aumento de venas en los brazos	20	20	3	12	23 (19%)	0.5
Aumento de venas en los muslos	21	21	3	12	24 (20%)	0.4

p obtenida con χ^2 , prueba exacta de Fisher o ambas.

[38%] mujeres, $p = 0.8$), 12 (10%) aumento de la grasa en la región dorso-cervical (7/99 [7%] hombres y 5/24 [21%] mujeres, $p = 0.056$), 23 (19%) aumento en la prominencia de las venas de los brazos (20/99 [20%] hombres y 3/24 [12%] mujeres, $p = 0.5$) y 24 (20%) aumento en la prominencia de las venas de los muslos (21/99 [21%] hombres y 3/24 [12%] mujeres, $p = 0.4$) (cuadro 2).

Al medir los panículos adiposos y el índice cintura-cadera se encontró que 24 (20%) pacientes tuvieron adelgazamiento del pliegue de la mejilla (20/99 [20%] hombres y 4/24 [17%] mujeres, $p = 0.9$), 3 (2%) del pliegue del bíceps (3/99 [3%] hombres y ninguna mujer, $p = 0.5$), 28 (23%) del pliegue del tríceps (21/99 [21%] hombres y 7/24 [29%] mujeres, $p = 0.5$) y 9 (7%) del pliegue femoral (8/99 [8%] hombres y 1/24 [4%] mujer, $p = 0.4$). El aumento del índice cintura-cadera se encontró en 47 (38%) pacientes (32/99 [32%] hombres y 15/24 [63%] mujeres, $p = 0.01$) (cuadro 3).

Con base en los criterios establecidos para el diagnóstico de síndrome de lipodistrofia en este estudio, se confirmó en 20 (16%) pacientes, 6/24 (25%) mujeres y 14/99 (14%) hombres, ($p = 0.2$). De éstos, 1 (5%) tuvo lipohipertrofia, 8 (40%) atrofia y 11 (55%) un patrón mixto del síndrome.

Cuando se comparó a los pacientes que manifestaron el síndrome de lipodistrofia con los que no, se observó un IMC de 23.7 ± 3.9 en los primeros y de 25.2 ± 3.3 en los segundos ($p = 0.03$), y un índice de

cintura-cadera de 0.92 ± 0.06 en los primeros y de 0.88 ± 0.05 en los segundos ($p = 0.01$). Los pacientes con el síndrome tuvieron mayor tiempo de supervivencia con la infección por el VIH (45.1 vs 39.8 meses, $p = 0.054$), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el grupo de pacientes con síndrome de lipodistrofia se observó mayor promedio en el tiempo de tratamiento antirretroviral (36.05 vs 30.7 meses, $p = 0.02$) (cuadro 4).

En el análisis univariado no hubo relación con lo siguiente: tipo de esquema antirretroviral, etapa de la infección por VIH, cuenta de CD4 menor a 350 células/ μ L, carga viral indetectable, promedio de CD4, promedio de las concentraciones iniciales de CD4, promedio de la carga viral y promedio de edad. Luego del análisis de regresión logística múltiple, tampoco se encontró asociación con los distintos esquemas terapéuticos empleados, ni con los fármacos que la bibliografía reporta como inductores de lipodistrofia.

DISCUSIÓN

Las alteraciones del síndrome de lipodistrofia tienen prevalencia muy variada debido principalmente a que no existe una definición de él precisa y aceptada. En este trabajo su prevalencia fue de 16%, cifra inferior a la reportada en estudios suizos (43%) y australianos (53%),^{18,19} pero similar a la de un estudio realizado en niños y adolescentes mexicanos en la ciudad de Méxi-

Cuadro 3. Valores obtenidos de la medición de los panículos adiposos y del índice cintura-cadera

Panículo	Hombres (n = 99)				Mujeres (n = 24)				p
	Frecuencia	%	Promedio	DE	Frecuencia	%	Promedio	DE	
Mejilla (mm)	20	20	7.3	0.8	4	17	9.5	0.5	0.9
Bíceps (mm)	3	3	3	0	0	0	0		0.5
Tríceps (mm)	21	21	6.6	1.1	7	29	13.8	0	0.5
Fémur (mm)	8	8	6.6	0.5	1	4		2.1	0.4
Índice cintura-cadera	32	32	0.96	0.03	15	63	0.89	0.06	0.01

p obtenida con χ^2 , prueba exacta de Fisher o ambas.

co (14%).²⁰ Una posible explicación a esta diferente prevalencia es que quizá influyan factores raciales, nutricionales o ambos, marcadamente diferentes entre países como el nuestro y los industrializados.

Al igual que la prevalencia global, los distintos tipos del síndrome de lipodistrofia son variables. En los pacientes de este estudio con el síndrome, predominó el patrón mixto (atrofia periférica con aumento de la grasa abdominal), seguido del atrófico y sólo en un caso aumentó la grasa abdominal. Esta característica proporcional del grupo de pacientes en este trabajo fue similar a la reportada en pacientes australianos (32), pero distinta a la de pacientes asiáticos,²¹ en los que predominaron la atrofia (46%) y la obesidad central (32%) aunque el patrón mixto fue menos frecuente (8%). Quizá también estas diferencias se deban a factores raciales, nutricionales o ambos de las distintas poblaciones estudiadas.

Aun cuando no estadísticamente significativa, la frecuencia del síndrome de lipodistrofia en los pacientes de este trabajo fue mayor en el grupo de mujeres, observación ya descrita en un estudio multicéntrico italiano con 2,258 pacientes,²² en los que las alteraciones del tejido adiposo se manifestaron en 29.5% de los hombres y en 41.9% de las mujeres. Probablemente influyan factores de tipo hormonal para esta mayor frecuencia del síndrome en el género femenino.

El índice cintura-cadera fue mayor en los pacientes con el síndrome, lo que señala que aunque existan signos de lipoatrofia también hay mayor incremento de la grasa visceral, hallazgo reportado en la bibliografía.^{23,24}

El síndrome de lipodistrofia fue más frecuente en los pacientes con mayor tiempo de infección por el VIH (aunque no estadísticamente significativo) y en los que tenían más tiempo de recibir el tratamiento antirretroviral. Se sabe que a mayor tiempo con la infección por el VIH, mayor prevalencia de alteraciones en el tejido adiposo.²⁵ Un estudio francés informa que los pacientes con lipohipertrofia, atrofia o alteraciones mixtas tenían mayor tiempo con la infección por el VIH que quienes no las manifestaron (8, 10.3 y 8.2 años vs 6.5 años, $p = 0.004$); estos cambios probablemente se asocien con mayor desgaste por la propia enfermedad y con la producción de alteraciones en diversas citoquinas que favorecen las alteraciones del tejido graso.²⁶ Este hecho se relaciona con la producción alterada de adipocitocinas (disminución de la adiponectina e incremento del factor de necrosis tumoral- α) que influyen de manera directa en el metabolismo del tejido adiposo.²⁷

El mayor tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral favorece la manifestación del síndrome de lipodistrofia. En los pacientes de este trabajo también fue un factor vinculado con el síndrome, similar a lo informado en un grupo de pacientes australianos en los que la manifestación de las alteraciones se vinculó —mediante análisis univariado— con el tiempo de tratamiento antirretroviral, sin importar el tipo de esquema utilizado. Estos resultados permiten concluir que una exposición mayor y sostenida al tratamiento antirretroviral aumenta las probabilidades, a largo plazo, de manifestar efectos adversos sobre el metabolismo del tejido adiposo.

Cuadro 4. Diferencias entre las variables estudiadas en los pacientes con síndrome de lipodistrofia y sin él

Variable	Con (n = 20)	Sin (n = 103)	Total	p
Mujer	6 (25%)	18 (75%)	24 (20%)	
Hombre	14 (14%)	85 (86%)	99 (80%)	0.1
INTR	1 (50%)	1 (50%)	2 (2%)	0.2
INTR+INNTR	8 (19%)	34 (81%)	42 (34%)	0.7
INTR+INNTR+IP	2 (29%)	5 (71%)	7 (6%)	0.3
INTR+IP	9 (12%)	63 (88%)	72 (59%)	0.2
Etapa SIDA	17 (14%)	86 (86%)	103 (84%)	0.5
CD4 > 350	10 (21%)	37 (79%)	47 (38%)	0.3
CV indetectable	4 (10%)	35 (90%)	39 (32%)	0.3
Promedio CD4	378 ± 186 (126-821)	312 ± 169 (7-827)		0.1
Promedio de edad	36 (20-60)	34.6 (19-67)		0.7
Promedio supervivencia (m)	45.1 ± 17 (13-85)	39.8 ± 22 (13-132)		0.054
Promedio tiempo de TARA (m)	36.05 ± 10 (12-58)	30.7 ± 15 (12-108)		0.02
Promedio CV (Log ¹⁰)	4.71 ± 5.05	4.6 ± 5.08		0.1
Promedio IMC	23.7 ± 3.9 (18-31)	25.2 ± 3.3 (18-37)		0.03
Promedio ICC	0.92 ± 0.06	0.88 ± 0.05		0.01

p obtenida con χ^2 , prueba exacta de Fisher o ambas.

A diferencia de otros estudios en los que se ha demostrado que el síndrome de lipodistrofia se vincula con el tratamiento con inhibidores de proteasas,²⁸ con mayor recuperación del sistema inmunitario o con el uso específico de la estavudina,²⁹ en el grupo de pacientes de este estudio no se confirmaron estos hechos.

CONCLUSIONES

Este trabajo combina la aplicación de una prueba de autoevaluación al paciente (confirmada por el equipo de salud) con los cambios observados en su conformación corporal y las mediciones antropométricas de los pliegues cutáneos y las circunferencias abdominales, para establecer el diagnóstico de síndrome de lipodistrofia. Se considera que el método es útil para confirmar las alteraciones del tejido adiposo en pacientes con la infección por el VIH que reciben

tratamiento antirretroviral, pues no es costoso, es práctico, fácil de aplicar por personal capacitado y constituye una herramienta valiosa en medios en donde las mediciones directas con tomografía abdominal o absorbimetría son sumamente costosas y definitivamente fuera del alcance de pacientes e instituciones de salud.

El síndrome de lipodistrofia es uno entre varios efectos adversos del tratamiento antirretroviral manifiestos en los pacientes de nuestra región y sus causas aún no están bien definidas; sin embargo, estudios posteriores de seguimiento a largo plazo y de biología molecular podrían ayudar a entender mejor este padecimiento.

REFERENCIAS

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.

- N Engl J Med 1998;338(13):853-60.
2. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12(7):F51-8.
 3. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108(2):143-52.
 4. Mauss S. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14(supp 13):S197-207.
 5. Carr A, Samaras K, Chisholm D, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351(9119):1881-3.
 6. Qaqish RB, Rublein J, Wohl DA. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Pharmacotherapy* 2000;20(1):13-22.
 7. Carr A, Miller J, Law M, Cooper D. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14(15):F25-32.
 8. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354(9184):1112-5.
 9. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999;13(13):1659-67.
 10. Galli M, Veglia F, Angarano G, et al. Metabolic and morphological alterations under antiretroviral therapy: preliminary results of Lipodystrophy Italian Multicentre Study (LIMS). Abstracts of the Fifth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. *AIDS* 2000;14(suppl 4):S54. Abstract P133.
 11. Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, et al. Incidence of adipose alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipolCoNa Study. *Arch Inter Med* 2002;162(22):2621-8.
 12. Collazos J, Rodríguez-Guardado A, Maradona JA, et al. Factors influencing the development of lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *Scand J Infect Dis* 2003;35(5):339-40.
 13. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, et al. Morphologic alterations in HIV-infected people with lipodystrophy are associated with good adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2003;4(2):99-106.
 14. Worm D, Kirk O, Andersen O, et al. Clinical lipoatrophy in HIV-1 patients on HAART is not associated with increased abdominal girth, hyperlipidaemia or glucose intolerance. *HIV Med* 2002;3(4):239-46.
 15. Ávila-Rosas H, Tejero-Barrera E. Evaluación del estado de nutrición. En: Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P, eds. *Nutriología médica*. 2ª ed. México: Panamericana, 2001;pp:594-669.
 16. Fundación Mexicana para la Salud AC. *Obesidad, consenso*. 1ª ed. México: Mc Graw-Hill-Interamericana, 2002;pp:2-8.
 17. Chávez-Ballado G. Distribución de tejido adiposo de acuerdo a edad, sexo y ocupación en una población Yucateca. TESIS, México: Escuela Nacional de Antropología e Historia, 1995;pp:43-44.
 18. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(1):50-5.
 19. Miller J, Carr A, Emery S, et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003;4(3):293-301.
 20. Avilés-Cobián R, Pavía-Ruz NM, Muñoz-Hernández MR, Arellano-Montaña SA, Cardiel-Marmolejo L, Sánchez-García AG. Síndrome de lipodistrofia en niños y adolescentes. Abstracts del XLIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición. *Revista de endocrinología y nutrición* 2003.
 21. Paton NI, Earnest A, Ng YM, Karim F, Aboulhab J. Lipodystrophy in a cohort of human immunodeficiency virus-infected Asian patients: prevalence, associated factors, and psychological impact. *Clin Infect Dis* 2002;35(10):1244-9.
 22. Galli M, Veglia F, Angarano G, et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(1):58-61.
 23. Martínez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12(1):13-9.
 24. Engelson ES, Kotler DP, Tan YX, et al. Fat distribution in HIV-infected patients reporting truncal enlargement quantified by whole-body magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 1999;69(6):1162-9.
 25. Mallon PW, Miller J, Cooper D, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003;17(7):971-9.
 26. Thiébaud R, Daucourt V, Mercié P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. *Groupe d'Epidémiologie Clinique du Syndrome d'Immuno-déficience Acquise en Aquitaine*. *Clin Infect Dis* 2000;31(6):1482-7.
 27. Vigouroux C, Maachi M, Nguyen TH, et al. Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17(10):1503-11.
 28. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001;357(9256):592-8.
 29. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 2002;16(18):2447-54.

Calidad de vida de médicos residentes en un hospital de tercer nivel

Jaime Arias Amaral,* Armando Rafael Vargas Flores,** Radhamés Hernández Mejía,**** María Guadalupe Ramos Ponce,¹ José Félix Velasco Rodríguez***

RESUMEN

Antecedentes: la calidad de vida es la percepción que las personas tienen sobre su posición en la vida, en el contexto cultural y sistema de valores en el que viven, y respecto de sus metas, expectativas, normas y preocupaciones.

Objetivo: valorar la calidad de vida de los médicos residentes del Hospital General de Occidente de la Secretaría de Salud, en Zapopan, Jalisco, México.

Pacientes y métodos: todos los médicos residentes que ingresaron al primer año del curso de especialidad medicoquirúrgica en el Hospital General de Occidente, entre marzo de 2004 y marzo de 2005. La calidad de vida se valoró mediante la aplicación del cuestionario, en español, del Perfil de Calidad de Vida en Enfermos Crónicos (PECVEC), en tres momentos: al ingreso, a los seis meses y al año.

Resultados: la mayoría de los residentes informó buena calidad de vida al inicio del estudio (93%), que disminuyó en la segunda medición (63%) y volvió a aumentar en la tercera medición (76%), pero sin llegar a los valores de base. Cuando las muestras se sometieron al análisis estadístico mediante la *t* de Student para muestras pareadas, en todas las escalas de la dimensión de calidad de vida relacionada con la salud se encontró un valor de *p* con alta significación estadística entre la primera y segunda mediciones.

Conclusiones: la calidad de vida relacionada con la salud de los médicos residentes sufre un descenso en los primeros seis meses, con recuperación a los 12 meses, pero sin retornar a los valores de base.

Palabras clave: calidad de vida, médicos residentes, hospital de tercer nivel.

ABSTRACT

Background: Quality of life is an individual perception of life position, under the particular cultural and value system context, and considering goals, expectations, rules and concerns.

Objective: To evaluate quality of life of resident doctors at Hospital General de Occidente, Health Department, at Zapopan, Jalisco, Mexico.

Patients and methods: Every resident doctor registered to first year of surgical medical main subject, between March 2004 and March 2005, answered the Quality of Life Profile for Chronic Patients questionnaire in three periods: at them entry, six months later and 12 months later.

Results: Most residents reported good quality of life at the beginning questionnaire (93%), which diminished in second measurement (63%), and rises again in third measurement, but without return to first results. In statistical analysis with paired *t* Student samples, every quality of life health related scale has statistical significance within first and second measurements.

Conclusions: Resident doctors health related quality of life falls during first six months and rises again 12 months later but without reaching base results.

Key words: Quality of life, resident doctors, third level hospital.

* Médico adscrito al servicio de medicina interna.

** Residente de cuarto año en el servicio de medicina interna.

*** Jefe del servicio de medicina interna.

Hospital General de Occidente, Zapopan, Jalisco.

**** Profesor investigador del departamento de epidemiología. Universidad de Oviedo, España.

¹ Profesora investigadora del CUCIÉNEGA. Universidad de Guadalajara, Ocotlán, Jalisco.

Correspondencia. Dr. Jaime Arias Amaral. Avenida Zoquipan núm. 1050, colonia Seattle, CP 45170, Zapopan, Jalisco, México. Tel.: 3030-6300. E-mail: jarias@mail.medinet.net.mx.
Recibido: agosto, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

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

La calidad de vida es la percepción que las personas tienen sobre su posición en la vida, en el contexto cultural y sistema de valores en el que viven, y respecto de sus metas, expectativas, normas y preocupaciones. Su medición en relación con la salud es una novedosa forma de evaluar la percepción que pacientes e individuos tienen de su calidad de vida.¹

La vida actual, con aumento en la longevidad, no necesariamente se relaciona con mejor calidad de vida, ya que también existen múltiples factores estresantes a

los que está expuesta la mayoría de los seres humanos. Se sabe que el estrés predispone a la enfermedad y deteriora la calidad de vida.²

Para poder evaluarla, debe reconocerse en su concepto multidimensional, que incluye estilo de vida, vivienda, satisfacción en la escuela y el empleo, así como situación económica. Por ello se concibe según un sistema de valores, estándares o perspectivas que varían de persona a persona, grupo a grupo y lugar a lugar; así, la calidad de vida consiste en la sensación de bienestar que pueden experimentar las personas y que representa la suma de sensaciones subjetivas y personales de "sentirse bien".³

OBJETIVO

Valorar la calidad de vida de los médicos residentes del Hospital General de Occidente de la Secretaría de Salud, en Zapopan, Jalisco, México, mediante la herramienta PECVEC.⁴

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron todos los médicos residentes que ingresaron al primer año del curso de la especialidad medicoquirúrgica en el Hospital General de Occidente de la Secretaría de Salud, Jalisco, México, en el periodo de marzo de 2004 a marzo de 2005.

La calidad de vida se valoró mediante el cuestionario, en versión castellana, del Perfil de Calidad de Vida en Enfermos Crónicos (PECVEC, o *Profil Der Lebensqualität Chronischkranker / Profile of Quality of Life in the Chronically Ill*, PLC) que está validado en castellano para enfermos crónicos y personas sanas.

Criterios de inclusión

Todo médico de primer ingreso al programa de la especialidad medicoquirúrgica en el Hospital General de Occidente de la Secretaría de Salud, Jalisco, México, a partir de marzo de 2004 y hasta marzo de 2005, que consintió participar y cumplió con las tres mediciones necesarias.

Herramienta de trabajo

Cuestionario Perfil de Calidad de Vida en Enfermos Crónicos (PEVEC), denominación castellana del ori-

ginal alemán *Profile der Lebensqualität Chronischkranker* (PLC).

Análisis estadístico

Se realizó mediante el programa informático integral desarrollado para este trabajo por los autores de la versión castellana del PECVEC, en el área de medicina preventiva y salud pública de la Universidad de Oviedo. Se determinaron: cálculo de las escalas del PECVEC, comparación entre grupos de personas, análisis de la evolución de individuos, grupos o ambos a lo largo del tiempo, resumen de características sociodemográficas, control de factores de confusión y elaboración de gráficos, entre otros. Se utilizó la *t* de Student y se consideró estadísticamente significativa si la *p* era menor de 0.001.

RESULTADOS

La investigación se llevó a cabo entre febrero de 2004 y febrero de 2005. La población de estudio se conformó por todos los médicos que ingresaron al curso de la especialización medicoquirúrgica del Hospital General de Occidente (muestra de 30 residentes), y no hubo casos perdido.

El promedio del tiempo empleado por el grupo para contestar el cuestionario aplicado fue de 13 minutos. La edad media de la muestra fue de 25.7 años, en el rango etario de más de 16 y menos de 30 años. En la distribución por género hubo mayor prevalencia de mujeres (19, 63.3%) que de hombres (11, 36.7%). En el estado civil hubo predominio de solteros (22, 74%), con sólo 8 casados (26%). En la primera aproximación a la calidad de vida relacionada con la salud del grupo, durante los primeros días de su ingreso al periodo de adiestramiento hospitalario, considerada como referencia o basal para su posterior seguimiento, se

Cuadro 1. Resultados de las tres mediciones

Percepción de la CVRS	Medición 1	Medición 2	Medición 3
Mala	0 (0%)	1 (3.32%)	0 (0%)
Regular	2 (6.67%)	10 (33.32%)	7 (23.32%)
Buena	4 (13.32%)	16 (53.32%)	18 (60%)
Muy buena	24 (80%)	3 (10%)	5 (16.67%)

CVRS: calidad de vida respecto de la salud.

encontró un valor global de muy buena y buena casi en todas las proporciones de las puntuaciones de las escalas que marca el PECVEC, y se alcanzó un porcentaje de hasta 93% del total. Seis meses después, al aplicar la segunda evaluación, esta percepción de la calidad de vida descendió de manera importante y la mayor proporción se situó en los rubros de buena y regular (63% conservó su percepción en buena y sólo tres médicos la evaluaron como muy buena). En la última aplicación del cuestionario, el grupo en general siguió evaluando su calidad de vida como buena y regular (76% se ubicó en buena y muy buena, cuadro 1).

Cuando se hizo el análisis estadístico mediante la *t* de Student para muestras pareadas, se encontró un valor de *p* con alta significación estadística entre la primera y segunda mediciones (en todas las escalas de la calidad de vida respecto de la salud), que fue notorio en las funciones física (27 residentes empeoraron sus puntuaciones) y psicológica (25 médicos con detrimento, cuadro 2).

Durante el mismo análisis estadístico entre la segunda y tercer mediciones no se encontró significación estadística en ninguna de las escalas estudiadas (cuadro 3).

El apartado de *Función social* fue el más afectado, su descenso en la puntuación media es notable: de 3.37 basal a 1.92 en el seguimiento entre la primera y la segunda mediciones. En la tercera hubo variación de la mejoría pero sin significación estadística. El que más decreció fue la *Función física*, con decremento en las medias desde 3.44 hasta 2.07 entre la primera aplicación y las restantes.

La tercera escala que más disminuyó respecto de la desviación estándar fue la *Función psicológica*.

Si se comparan los resultados entre hombres y mujeres de todas las escalas, invariablemente las

Cuadro 2. *t* de Student para muestras repetidas (primera y segunda mediciones)

I.	Función física	- 10.9	***
II.	Función psicológica	- 8.44	***
III.	Estado de ánimo positivo	- 4.30	***
IV.	Estado de ánimo negativo	- 4.87	***
V.	Función social	- 11.6	***
VI.	Bienestar social	- 3.69	***

*** Significativa con $p < 0.001$.

puntuaciones obtenidas por las mujeres en las tres mediciones fueron más bajas, aunque no necesariamente rebasaron la desviación estándar.

Consistencia interna

La fiabilidad de la información obtenida con el cuestionario PECVEC en el grupo de estudio se confirmó con el coeficiente α de Cronbach.⁵ En las tres muestras se obtuvieron valores mayores a 0.70 en todas las escalas medidas, con promedio de 0.88 (cuadro 4).

DISCUSIÓN

La investigación sobre la calidad de vida es importante porque el concepto está emergiendo como principio organizador que puede aplicarse a la mejora de una sociedad como la nuestra, sometida a transformaciones sociales, políticas, tecnológicas y económicas.⁶

El concepto de calidad de vida es una categoría que puede desglosarse en grados de particularidad hasta llegar a su expresión singular en el individuo. Y esto es así porque la calidad de vida no se mide, sino que se valora o estima a partir de la actividad humana, su contexto histórico, sus resultados y su percepción individual (que suponen a la educación). Cuando carece de educación, el individuo puede hacer, desear o disfrutar actividades que ponen en riesgo su salud o la de los demás, como ocurre con las adicciones y conductas sexuales de riesgo.⁷

Dicho concepto se define multidimensionalmente (bio-psico-social) y los instrumentos para medirlo, que se basan sobre todo en cuestionarios, experimentaron en los últimos años un importante progreso metodológico⁸ y están demostrando ser de gran utilidad para la evaluación diagnóstica, la valoración de necesidades, la asignación de recursos y la toma de decisiones, a pesar de las limitaciones que plantean (dificultades para su elaboración, problemas de fiabilidad y validez de algunos de ellos, necesidad de tiempo –de los profesionales de la salud y pacientes– para su respuesta, administración y valoración).

El mayor conocimiento de esta materia permitirá una utilización más racional de los instrumentos existentes, y su adaptación cultural, que ya han probado sus cualidades en otros países, así como la creación de instrumentos totalmente adaptados a las necesi-

Cuadro 3. t de Student para muestras repetidas (segunda y tercera mediciones)

I.	Función física	- 0.050	NS
II.	Función psicológica	0.647	NS
III.	Estado de ánimo positivo	- 0.155	NS
IV.	Estado de ánimo negativo	1.01	NS
V.	Función social	0.997	NS
VI.	Bienestar social	0.356	NS

NS: p no significativa.

dades potenciales de distintos colectivos. Para ello se requiere profundizar en la convergencia de campos científicos biomédicos y de las ciencias sociales.⁹

El hecho de que hasta hoy no exista trabajo alguno que trate específicamente de la calidad de vida en el personal de salud y, más en concreto, de médicos residentes de México (se ha tratado de vincular con el síndrome de *burnout* en publicaciones recientes¹⁰), motivó la realización de este estudio.

Los resultados sociodemográficos evidencian un grupo muy homogéneo en cuanto a edad, en México el promedio para ingresar a una especialidad médica está entre 25 y 30 años. También en el estado civil predominó el grupo de solteros. La distribución por género es mayoritaria para las mujeres, algo conforme con lo reportado en los ingresos a las carreras del área de ciencias de la salud, donde paulatinamente se ha invertido la proporción hombre-mujer en el último decenio (en 1980 los hombres representaban 57% de ingresos a carreras del área de la salud y para 1997 pasaron al 40%,¹¹ hoy las mujeres predominan en todas estas áreas).

Esta primera exploración de la calidad de vida respecto de la salud entre los residentes de medicina al comienzo de su adiestramiento arrojó resultados previsibles, por ser un grupo joven y con altas expectativas al momento. Obtener un lugar para efectuar el curso de especialidad médica es todo un logro en México: en 2003, 20,182 médicos presentaron el examen de selección en todo el país, de éstos sólo 4,501 fueron aceptados; para 2004 el número de concursantes a una de las 3,908 plazas de residencia médica fue de 21,643.¹²

En la segunda medición del grupo, la calidad de vida respecto de la salud inicial sufrió un decremento significativo en todas las escalas de sus dimensiones,

y cuando se revisó por género y estado civil el empeoramiento fue constante (en todos los rubros este cambio tuvo significación estadística).

Quizá su explicación se deba a la precariedad laboral y el futuro incierto en que están inmersos los médicos residentes. Este panorama laboral, probable causa del proceso, se refleja en los siguientes aspectos:

Gran sobrecarga de trabajo en las actividades asistencial y académica: se calcula que en promedio trabajan 80 horas semanales sólo en la actividad asistencial hospitalaria, independiente de las labores extrahospitalarias.^{13,14}

Ausencia de horario fijo como en la mayor parte de los otros trabajos: desde que firman su contrato de becarios se establece que es de tiempo completo en la dependencia hospitalaria, y esto afecta diferentes dimensiones de su calidad de vida.¹⁵

Trastornos del ciclo sueño-vigilia por la sobrecarga física (trabajan todo el día).^{12,16} En general, manifiestan algún grado de alteración del sueño (como lo demuestran los ítems respectivos del cuestionario). Está demostrado que los trastornos en el ciclo sueño-vigilia afectan significativamente el rendimiento físico, psicológico y social.^{4,17}

Numerosos estudios han demostrado que la educación médica, en todos los grados, es muy exigente y estresante,¹⁸ y en residencias médicas más, por estar en contacto con problemas de resolución urgente, además de que los hospitales oficiales casi nunca cuentan con todos los recursos para brindar atención adecuada.¹⁹⁻²¹ Existen propuestas enérgicas en el sentido de reducir estos horarios de trabajo^{16,22} con el fin de mejorar la calidad de vida de los médicos y la atención médica a los pacientes.

En la evolución de la percepción de esta calidad de vida, los cambios son estadísticamente significativos entre las cuatro semanas y los seis meses,^{5,23} y se estabilizan de los seis meses en adelante.

Hay una firme, clara y constante disminución en el promedio de calificación a las mujeres respecto de los hombres en todas las escalas y mediciones. Un hecho que se repite persistentemente en otras investigaciones.^{24,25}

La media del coeficiente α de Cronbach fue mayor a 0.80, lo que confirma la confiabilidad del cuestionario

Cuadro 4. Coeficiente α de Cronbach en las tres mediciones

Medición		1	2	3
I.	Función física	0.810	0.875	0.874
II.	Función psicológica	0.918	0.868	0.880
III.	Estado de ánimo positivo	0.875	0.895	0.850
IV.	Estado de ánimo negativo	0.861	0.932	0.884
V.	Función social	0.940	0.779	0.796
VI.	Bienestar social	0.828	0.712	0.817

para estudios grupales en evolución, algo ya reportado en múltiples estudios,²⁶ y también revela consistencia interna y fiabilidad del instrumento.

Un estudio valoró la calidad de vida de los médicos residentes argentinos,²⁷ con resultados similares a los de este estudio aunque con una sola medición, lo que impidió ver la evolución del residente después de un año, valoración que sí se realizó en este estudio y que permitió observar la recuperación en la percepción de la calidad de vida.

Con las limitaciones en esta área de la investigación (de relativa nueva creación), la falta de estudios similares y el hecho de que el grupo de residentes aquí evaluados no constituyó una muestra representativa, estos datos deben tomarse como una aproximación al conocimiento de la calidad de vida relacionada con la salud en el personal de salud.

CONCLUSIONES

La percepción que los médicos residentes tuvieron de su calidad de vida respecto de la salud tuvo un descenso estadísticamente significativo a los seis meses de la primera evaluación, y en la tercera (12 meses) los cambios negativos se estabilizaron y hubo tendencia a la mejoría en las diferentes escalas, aunque sin significación estadística. El grupo no recuperó su estado basal de calidad de vida después de los 12 meses de seguimiento, aunque todas las escalas sufrieron cambios estadísticamente significativos entre la primera y la segunda mediciones. Los rubros más afectados fueron: función social, función física y función psicológica, y el menos afectado fue el de bienestar social. La probable causa de este decremento es la precariedad laboral. Las mujeres obtuvieron puntuaciones más bajas que los hombres en todas las

escalas y en las tres mediciones. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos géneros. No se encontraron diferencias significativas entre solteros y casados. La confiabilidad del instrumento en el estudio de este grupo fue muy satisfactoria y se comprobó una muy buena consistencia interna del cuestionario aplicado.

REFERENCIAS

- Maldonado C. Fundamentos para la comprensión del problema de la calidad de la vida. En: Maturana H, Montt J, Maldonado C, Da Costa M, Franco S, eds. Bioética: la calidad de vida en el siglo XXI. Bogotá: El Bosque, 2000;pp:41-64.
- Grau J, González U. Ética, calidad de vida y psicología de la salud. Ponencia del IV Congreso Nacional de Psicología en Santiago de Chile, Chile, 1997.
- Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality of life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334(13):835-40.
- Fernández López JA, Hernández Mejía R, Siegrist J. El perfil de la calidad de vida para enfermos crónicos (PECVEC): un método para evaluar el bienestar y el funcionalismo en la práctica clínica. *Atención Primaria* 2001;28(10):680-9.
- Felce D, Perry J. Quality of life: it's definition and measurement. *Research in Developmental Disabilities* 1995;16(1):51-74.
- Schalock RL. The quality of children's lives. In: Fine AH, Fine NM, eds. Therapeutic recreation for exceptional children. Let me in, I want to play. 2nd ed. Chicago: Charles C. Thomas, 1996.
- González Pérez J. El concepto de calidad de vida y la evolución de los paradigmas de las ciencias de la salud. *Rev Cubana Salud Pública* 2002;28:157-75.
- Schalock R, Verdugo MA. Calidad de vida. Manual para profesionales de la educación, salud y servicios sociales. Madrid: Alianza Editorial, 2003;p:67.
- Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of life measurements. *JAMA* 1994;272(8):619-26.
- Sosa Espinoza PV, Tovar Serrano A, Torres Erazo DS, García Martínez MA. Prevalencia del síndrome de burnout en médicos residentes. Resúmenes del XXVII Congreso Nacional de Medicina Interna. *Med Int Méx* 2004;20:S1-S4.
- González M. Cada vez hay más mujeres en la educación superior. *Gaceta Universitaria* 2001;2:12.
- Veasey S, Rosen R, Barzansky B, Rosen I, Owens J. Sleep

- loss and fatigue in residency training: a reappraisal. JAMA 2002;288(9):1116-24.
13. Powers SA, Myers EJ, Tingle RL, Powers CJ. Wellness, perceived stress, mattering, and marital satisfaction among medical residents and their spouses: implications for education and counseling. The Family Journal 2004;12(1):26-36.
 14. Monés J. ¿Se puede medir la calidad de vida? ¿Cuál es su importancia? Cirugía Española 2004;76(2):71-7.
 15. Ofri D. Residency regulations-resisting our reflexes. N Engl J Med 2004;351(18):1824-6.
 16. Lockley SW, Cronin JW, Evans EE, et al. Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures. N Engl J Med 2004;351(18):1829-37.
 17. Tonon G. Calidad de vida y desgaste profesional. Buenos Aires: Espacio Editorial, 2004;pp:11-20.
 18. Fernández López JA, Hernández Mejía R (traductores). Perfil de calidad de vida en enfermos crónicos (PECVEC, versión española del Profile del Lebensqualität Cronischkranker (PCL) de Siegrist J, Broer M, Junge A. Oviedo: Universidad de Oviedo, 1997.
 19. Bergner M, Bobbitt RA, Kressel S, Pollard WE, Wilson BS, Morris JR. The Sickness Impact Profile: conceptual formulation and methodology for the development of a health status measures. Int J Health Serv 1976;6:393-415.
 20. Daigler GE, Welliver RC, Stapleton FB. New York regulation of residents' working conditions. 1 year's experience. Am J Dis Chil 1990;144(7):799-804.
 21. Baldwin DC, Daugherty SR, Tsai R, Scotti JM. A national survey of residents' self-reported works hours: thinking beyond speciality. Acad Med 2003;78(11):1154-61.
 22. Lewis FR. Should we limit resident work hours? Ann Surg 2003;237(4):458-9.
 23. De los Ríos Castillo JL, Sánchez Sosa JJ, Barrios Santiago P, Guerrero Sustaita V. Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Rev Med IMSS 2004;42(2):109-16.
 24. Focerrada M. La responsabilidad del médico ante los niños enfermos de padecimiento amenazante para la vida o para la calidad de ésta y en la etapa terminal de las enfermedades. Rev Med IMSS 1991;29:33-6.
 25. López GA, Vlois FL, Arias GJ, Alonso VF, Cárdenas NR, Villasis KMA. Validación del cuestionario COOP-Dartmouth para evaluar el estado funcional biopsicosocial en escolares y adolescentes con enfermedad crónica. Bol Med Infant Mex 1996;112-22.
 26. Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcon-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis non-English speaking patient: validation of Spanish version of the health assessment questionnaire disability index. Clin Exp Rheumatol 1993;11(2):117-21.
 27. Albanesi S. Residencias médicas argentinas y calidad de vida. Vertex Rev Arg Psq 2005;XVI(62):12-16.

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



Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson

Silvia García,* Sergio Sauri Suárez,** Erika Meza Dávalo,*** Juan Lucino Castillo****

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un padecimiento neurodegenerativo, progresivo y sin tratamiento curativo hasta el momento. En esta investigación se hace una revisión sobre lo más relevante de los aspectos histórico y epidemiológico de la enfermedad, sobre todo en los factores de riesgo y protectores reconocidos. Se consultaron las bases de datos MedLine y PubMed, desde enero de 1970 hasta julio de 2007, los criterios: *Parkinson disease, PD, parkinsonism, epidemiology, cohort study, prevalence, incidence, risk factors, pesticide, diet, coffee, smoking, alcohol, inflammation, susceptibility genes, mortality, dementia y prognosis*, se eligieron las publicaciones metodológicamente más sólidas y en especial metanálisis, además los aspectos históricos se consultaron en el buscador Google. Se encontró suficiente e importante información para lograr los objetivos de esta publicación.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, aspectos históricos, epidemiología, factores de riesgo.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a neurodegenerative and progressive disease that at this moment has no curative treatment. We reviewed, from January 1970 to July 2007, these items: "Parkinson's disease", "PD", "parkinsonism", "epidemiology", "cohort study", "prevalence", "incidence", "risk factors", "pesticide", "diet", "coffee", "smoking", "alcohol", "inflammation", "susceptibility genes", "mortality", "dementia", and "prognosis" in MedLine and PubMed data bases. It was chosen solid methodological papers, specially meta-analyses, and Google search was used for historical aspect of Parkinson's disease. Important and enough information to get the objectives of this paper was found.

Key words: Parkinson's disease, historical aspects, epidemiology, risk factors.

Desde los primeros decenios posteriores al final de la segunda Guerra Mundial se advirtió una contundente transformación epidemiológica en las naciones industrializadas, lo que a finales del siglo XX se extendió a los países en vías de desarrollo. Este cambio se debió al abatimiento de las causas de muerte que aquejaron a la humanidad entre finales del siglo XIX y principios del XX, fundamentalmente procesos infecciosos y contagiosos, y fallecimientos por lesiones de combate

en las guerras, con ello aumentó la esperanza de vida y emergieron problemas de salud hasta entonces poco comunes, denominados crónico-degenerativos, y que en los albores del nuevo milenio representan el principal reto para los sistemas de salud del mundo, entre ellos la enfermedad de Parkinson.

Los primeros bosquejos de su descripción los hizo el célebre médico y escritor griego Galeno, en el siglo II dC; Sylvius de le Boe, en el siglo XVII, realizó varios estudios de los diferentes temblores y distinguió dos tipos: uno que aparecía en reposo (*tremor coactus*) y otro cuando el paciente realizaba movimientos voluntarios (*motus tremulous*). François Boissier de Sauvages, un siglo después, añadió que los temblores de reposo, a los que llamó *palpitaciones*, desaparecían cuando el paciente intentaba hacer algún movimiento.

La primera descripción formal de esta enfermedad la realizó el médico londinense James Parkinson (figura 1) en 1817, cuando no representaba mayor problema epidemiológico, quien la detalló y denominó *Parálisis agitante*. En ese momento no vislumbró la trascen-

* Neuróloga, Coordinadora de investigación.

** Servicio de neurología.

*** Neuropsicóloga.

**** Residente del Curso de postgrado en neurocirugía ISSSTE/UNAM.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Silvia García. Departamento de neurocirugía. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Coyoacán y Félix Cuevas, colonia Del Valle, CP 03229, México, DF.

Recibido: agosto, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

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



Figura 1. James Parkinson nació el 11 de abril de 1755 en Londres, Inglaterra, falleció el 21 de diciembre de 1824.

dencia de su publicación, de hecho, en el prólogo de su ensayo reconocía que publicaba sólo “sugerencias precipitadas” y que había utilizado conjeturas en lugar de una investigación exhaustiva, y también aceptaba que no había realizado exámenes anatómicos rigurosos. Aunque su descripción fue incompleta, su mérito fue relacionar una serie de síntomas aislados con una sola enfermedad.

Jean-Martin Charcot (figura 2), padre de la neurología clínica, fue quien a finales del siglo XIX denominó a la “parálisis agitante” enfermedad de Parkinson, en honor de quien primero la describió. En 1919, Tretiakoff descubrió la asociación entre la enfermedad y anomalías en la *sustancia nigra*. Carlsson y Hornikiewicz, a finales del decenio de 1950, descubrieron que en el cerebro de los enfermos con este padecimiento había poca dopamina, lo que dio el sustento para la búsqueda de un tratamiento farmacológico, que fue realidad en 1961.

Ni Galeno, ni Parkinson o Charcot podían prever que a principios del siglo XXI este padecimiento fuera tan importante en los programas de salud pública de hoy.

La expectativa de vida se incrementó de manera importante en los últimos cien años, quienes nacieron

en los últimos dos decenios tienen la posibilidad de vivir entre 40 y 50 años más que quienes nacieron un siglo antes. Esto plantea un panorama de salud completamente distinto y una distribución poblacional etaria también diferente; las personas mayores de 40 años son más numerosas y, aunque disminuyen cada decenio después de los 60 años, son mucho más que antaño. Se abre un horizonte epidemiológico nuevo, las enfermedades cardiovasculares, degenerativas y el cáncer tomaron gran importancia, pues además de modificarse su frecuencia, suelen ser incurables y de larga evolución, lo que ocasiona mayor número de casos que, traducidos en costos, se transforman en grandes erogaciones para los diferentes sistemas de salud. Este es el escenario de la enfermedad de Parkinson, padecimiento de personas mayores que gracias a los progresos de la medicina logran vivir por más tiempo.

La importancia económica de este padecimiento es contundente, el gasto en Estados Unidos oscila



Figura 2. Jean Martin Charcot (1825-1893). Célebre neurólogo francés, conocido por sus experimentos públicos sobre el hipnotismo para tratar los ataques de histeria.

entre 7.1 y 24.5 millardos de dólares anuales, y la erogación implica tanto a gastos directos (servicio médico, fármacos, programas de rehabilitación, etc.) como a indirectos (básicamente disminución en la productividad).¹ En México no se conoce con certeza cuánto se invierte en este padecimiento; sin embargo, se puede inferir que, guardadas las proporciones, el desembolso es equivalente.

El propósito de este trabajo fue analizar la frecuencia de la enfermedad en diferentes poblaciones, los factores que influyen su historia natural, de riesgo y protectores, y la morbilidad y mortalidad asociadas.

INCIDENCIA

Se calcula que los casos nuevos de enfermedad de Parkinson en una población determinada pueden subestimarse por falta de pericia diagnóstica de los profesionales de la salud.²

El diagnóstico definitivo del padecimiento se establece mediante estudio histopatológico, y como no se cuenta con un marcador bioquímico accesible ni un cambio estructural o funcional que pueda advertirse de manera inequívoca con los diferentes métodos hoy disponibles (un patrón de referencia), por el momento esta responsabilidad le corresponde al cuadro clínico;³ lo cual plantea un problema al diagnóstico *in vivo*: el estudio de Huges y su equipo encontró un error del 24% entre el diagnóstico clínico y los estudios anatomopatológicos, algo ya identificado por Rajput en un estudio previo,^{3,4} y que generó gran inquietud en la comunidad neurológica.

La enfermedad de Parkinson afecta a todos los grupos étnicos y a uno y otro sexo, con ligera predi-

lección por los varones. La incidencia es menor entre individuos de raza negra de Asia y África, en comparación con los de raza blanca, donde su frecuencia es claramente mayor. Si se compara la incidencia entre las personas de raza negra que residen en África y las de América, es menor en las primeras.⁵

Bower y colaboradores realizaron una investigación en la comunidad de Olmsted, Minnesota, Estados Unidos,⁶ en la que se estimaron los nuevos casos a lo largo de 15 años, y encontraron una incidencia de 10.8/100,000 personas por año y frecuencia mayor entre hombres que en mujeres.

Kuopio y su equipo,⁷ en un estudio efectuado en el sur de Finlandia, observaron una incidencia de 17.2/100,000 para la población general.

El 95% de los casos, el grueso de estos enfermos, son pacientes de más de 60 años,⁸ lo cual es de gran interés para los estudiosos del tema, pues se trata de una variante esporádica de la enfermedad en la que no se ha demostrado vínculo familiar, por lo que se han propuesto diferentes teorías sobre el efecto determinante de los factores ambientales en su génesis.

Como su causa es incierta (no existe marcador biológico disponible para su diagnóstico y comparte datos clínicos con muchos padecimientos, algunos que incluso suelen imitarla) existen limitaciones para estimar correctamente sus casos nuevos.

No obstante hay consideraciones epidemiológicas con base en los estudios que estiman su incidencia (como grupos de edad, tipo de población, etc.), estas variables han impactado en los resultados de diversas series. En el cuadro 1 se sintetizan algunos estudios en los que diferentes autores en distintas poblaciones estimaron la incidencia de la enfermedad de Parkinson.

Cuadro 1. Estimación de la incidencia de enfermedad de Parkinson (EP) en diferentes estudios

Autor	Año	País	Población estudiada	Casos de EP	Índice (IC 95%)
Rajput y col. ⁹	1984	EUA (Rochester)	53,885	138	1.6 (1.3-1.9)
Wang y col. ¹⁰	1991	China	3'869,162	566	0.9 (0.6-1.4)
Mayeu y col. ¹¹	1988	EUA (Manhattan)	213,000	83	1.6 (1.3-2.1)
Baldereschi y col. ¹²	2000	Italia	4,341	42	2.1 (1.1-4.1)
Chen y col. ¹³	2001	Taiwan	11,411	37	1.1 (0.5-2.7)
Benito-Leon y col. ¹⁴	2004	España	5,160	30	2.6 (1.2-5.4)
de Lau y col. ¹⁵	2004	Holanda (Rotterdam)	6,566	67	1.5 (1.0-2.5)

PREVALENCIA

Hay elementos que influyen de manera decisiva en la determinación de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson: en tanto que padecimiento crónico con duración de varios años, los casos nuevos se suman a los ya diagnosticados; dado que su tasa de mortalidad ha disminuido, en especial debido a los progresos terapéuticos, incide directamente en el total de casos en un momento determinado. Como la expectativa de vida general ha aumentado notoriamente, este conjunto de padecimientos puede aparecer en los grupos de individuos de mayor edad y, por último, el subdiagnóstico, como se apuntó al inicio, puede alcanzar hasta 50%.

Otros padecimientos neurodegenerativos que imitan fácilmente a la enfermedad de Parkinson, y que confunden sobre todo a clínicos poco diestros en el tema, son pobremente estudiados desde el punto de vista epidemiológico.^{16,17} por ejemplo, la atrofia de sistemas múltiples y la parálisis supranuclear progresiva (Still Richardson Olwesky), cuya prevalencia es de 3 a 5 por 100,000 habitantes, podrían añadirse incorrectamente al Parkinson.¹⁸

La prevalencia de la enfermedad de Parkinson en la población general se estima en 0.3%, aunque entre personas con 65 a 90 años se incrementa exponencialmente hasta 3%.¹⁹

En 1999, Errea y colaboradores publicaron un estudio que llama la atención porque la prevalencia en la población de la provincia de Aragón, España, fue 2.5 veces menor que la estimada en una encuesta europea, la explicación para este hallazgo no es clara.²⁰

Sólo 10% de todos los pacientes con la enfermedad la manifiestan antes de los 40 años, esta variedad tiene características peculiares y quizá lo más relevante es que es una forma familiar del padecimiento, lo que plantea aristas genéticas y epidemiológicas distintas.

HISTORIA NATURAL Y MORTALIDAD

Historia natural

Hasta antes de introducir la levodopa al tratamiento de la enfermedad de Parkinson se podía observar, de manera muy clara, la forma en que este padecimiento

evoluciona, pero el advenimiento del tratamiento sintomático eficaz modificó su historia natural en dos aspectos: la calidad de vida de los enfermos y los efectos indeseables de los medicamentos por el tiempo de administración (fenómeno *on-of, wearing off, etc.*).²¹

Hasta hoy se cataloga, como antaño, como un proceso neurodegenerativo, irreversible y progresivo, y ningún tratamiento ha modificado estos preceptos. Sin duda la supervivencia ha aumentado, pero sólo por la mejoría en las actividades motoras y el control apropiado de las complicaciones inherentes a este grupo de enfermedades.

Habitualmente comienza con temblor episódico unilateral en la mano, que tiende a ser constante en pocos meses; luego se agrega lentitud y rigidez del lado afectado, fallas para escribir y realizar de manera eficiente tareas motoras cotidianas, y a menudo en esta etapa se arrastra ligeramente el pie del lado afectado. En un lapso que varía de meses a pocos años, las fallas se perciben del lado opuesto del cuerpo, casi siempre con menor gravedad que en el lado inicial, condición que suele conservarse.

En tres años se advierten alteraciones de la marcha, los pasos se vuelven cortos y los miembros inferiores pueden congelarse; poco después la voz disminuye de volumen y se torna algo áspera, en este periodo los pacientes experimentan falla para transitar a través de puertas, por lugares angostos y espacios pequeños; a los cinco años, en promedio, hay caídas y la marcha es típicamente propulsiva; alrededor de los siete años las caídas son frecuentes y representan un grave problema tanto por ellas en sí como por sus lesiones potenciales derivadas.

No es raro que en algunos pacientes los síntomas conserven cierta estabilidad durante largos periodos.

En 10 a 15 años el enfermo con Parkinson suele requerir asistencia para la mayor parte de sus actividades diarias, de tal manera que al final de la enfermedad el paciente es totalmente dependiente y en 30% hay demencia (figura 3).¹

Mortalidad

Los datos sobre la tasa de mortalidad por enfermedad de Parkinson son discordantes. Los reportes de Clare²² y Hely y colaboradores²³ (índice de mortalidad

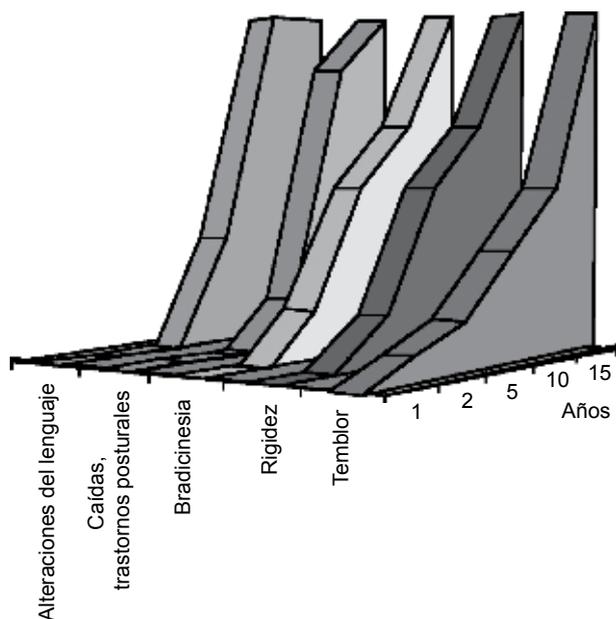


Figura 3. Evolución de las manifestaciones cardinales de la enfermedad de Parkinson.

estandarizada de 1.8 en 149 pacientes australianos con la enfermedad) contradicen lo esperado con el advenimiento del arsenal terapéutico médico y quirúrgico, especialmente la introducción de dopaminérgicos y levodopa, pues no encontraron disminución del índice de mortalidad estandarizada; en contraparte, otros autores afirman que el tratamiento moderno sí produjo mejora en la calidad de vida de estos enfermos, como Utti y su equipo,²⁴ que sostienen que el tratamiento incrementó su esperanza de vida. Es decir, pese a que las medidas terapéuticas podrían alargar la esperanza de vida y sin duda mejorar la calidad de la misma, el padecimiento aún es progresivo y sin tratamiento curativo.

Como es difícil obtener información fidedigna, es complejo y complicado estimar la mortalidad por enfermedad de Parkinson. Los certificados de defunción no proporcionan información veraz, como sostienen Phillips y colaboradores en un estudio realizado en el Reino Unido²⁵ con base en esta fuente, en él concluyeron que la frecuencia de mortalidad por la enfermedad se subestimaba.

Aunque el error diagnóstico es frecuente,⁴ también ha sido motivo de polémica. Un estudio realizado por Maraganore y su equipo²⁶ informa que los casos con manifestaciones clínicas poco comunes fueron los que con mayor frecuencia se sometieron a la necropsia y

concluye que quizá este error clínico-diagnóstico esté sobrestimado.

Poewe,²⁷ en el editorial de una prestigiada revista, plantea la posibilidad de que estas discordancias se deban a las diferencias entre las poblaciones en que se han realizado los diversos estudios, y es partidario de que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen mayor supervivencia con los tratamientos disponibles.

Factores de riesgo

Recuérdese que: 1) se desconoce la causa de la enfermedad, 2) se considera neurodegenerativa y progresiva, y 3) pese a que la pérdida neuronal es selectiva, afecta a poblaciones neuronales heterogéneas.²⁸

Además, las manifestaciones clínicas ocurren cuando la pérdida neuronal alcanza entre 60 y 70%,²⁹ y pese a que se estima que el comienzo de la mengua de células nerviosas ocurre alrededor de los cinco años previos al inicio clínico de la enfermedad,^{22,30} la vinculación con eventos determinantes es difícil de precisar, de ello que se deban estimar factores de riesgo en la génesis epidemiológica de la enfermedad de Parkinson.

Ambientales

En su mayor parte se han calculado con base en estudios retrospectivos de casos y controles. La realización de estudios prospectivos plantea varias dificultades: como se desconoce el tiempo exacto del periodo preclínico, es difícil calcular el momento en que el evento en cuestión influyó en la génesis de la enfermedad, y tampoco se puede inferir el tiempo necesario para que dicho evento repercuta en la generación de la enfermedad.³¹

Comunidades rurales

Aunque la asociación del incremento en el riesgo de enfermedad de Parkinson y los ambientes rurales no es una constante, hay estudios que la apoyan. Existe la hipótesis de que los herbicidas, pesticidas y la ingestión de agua de pozo aumentan el riesgo, aunque se limita a sólo 10% de la población con la enfermedad (rango: 2-25%; IC 95%).^{22,32}

El descubrimiento de que la MPTP (1-metil, 4-fenil, 1,2,3,6-tetrahidropiridina) puede ocasionar la muerte selectiva de las neuronas dopaminérgicas

abrió una vertiente capital en el entendimiento de la enfermedad, asentó la importancia de los factores ambientales en la causa de la enfermedad e impulsó el estudio de otras sustancias con este potencial.³³

Pesticidas

La mayor parte de las publicaciones que asocian la exposición a pesticidas con la enfermedad de Parkinson tiene varias limitaciones metodológicas.³¹ Priyadarshi y su equipo realizaron un metanálisis entre 1989 y 1999, y encontraron que los trabajos epidemiológicos eran muy heterogéneos y con riesgo relativo (RR) de 1.94 (1.49-2.53, IC 95%).³⁴ Un estudio prospectivo y longitudinal entre varones expuestos a pesticidas (trabajadores de una plantación), publicado en 2002, observó que la asociación de la enfermedad era significativa en quienes tenían un periodo de trabajo de más de 10 años, pero no con la exposición a pesticidas.³⁵

El paraquat y la reteneona, al igual que la MPTP, producen, en modelos animales, inhibición del complejo I y disminución de dopamina en el SNC. Este hallazgo es significativo para el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y la vinculación de estas sustancias con el riesgo de padecerla, pues esta inhibición parece ser decisiva para la muerte celular.^{36,37}

Metales pesados

Los principales metales vinculados con el riesgo de enfermedad de Parkinson son manganeso, hierro, zinc, cobre y aluminio. El mecanismo hipotético es su acumulación en la sustancia *nigra*, lo que incrementaría el estrés oxidativo; sin embargo, las pruebas epidemiológicas de tal asociación aún no son concluyentes, pues hay pocos estudios de casos y controles.^{36,38}

Ingestión de alcohol

Aún se investiga la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de enfermedad de Parkinson. Unos destacan un factor protector,³⁹⁻⁴¹ pero otros lo desmienten (cuadro 2).⁴²

Dieta

Son varios los grupos de nutrientes que se estima influyen en el riesgo de enfermedad de Parkinson, la mayor parte de los estudios son retrospectivos y mediante cuestionarios, lo que limita su validez. Pese a ello, se sabe que hay relación entre algunos nutrientes y los mecanismos de la enfermedad.

Ingestión baja de antioxidantes

Existen muchos estudios que evalúan el posible papel de las costumbres dietéticas en el riesgo de enfermedad de Parkinson, particularmente la inadecuada ingestión de antioxidantes, cuya disminución torna a las células más susceptibles a los agentes nocivos endógenos, exógenos o ambos.

Los principales antioxidantes de la dieta habitual son las vitaminas E y C,⁴³ que tendrían un papel neuroprotector al disminuir el estrés oxidativo y neutralizar el efecto lesivo de los radicales libres. Los estudios al respecto no son alentadores, no han modificado los requerimientos de levodopa en los enfermos. Es necesario evaluar este efecto en las fases presintomáticas, pues el daño empieza a generarse al menos cinco años antes de que inicien los síntomas.^{44,45}

Sólo el estudio de Rijk y colaboradores,⁴⁶ en una población noruega, encontró que el consumo de vitamina E era significativamente menor en pacientes con la enfermedad de Parkinson que en los controles. Aunque no es concluyente, debe considerarse para nuevos estudios y posibles estrategias preventivas.

Cuadro 2. Estudios que estimaron el riesgo relativo del consumo de alcohol para enfermedad de Parkinson (EP)

Año	Estudio	Género	Características de estudio	Muestra	Pacientes con EP	RR IC 95%
2001	Leisure Word cohort Study ³⁹	Ambos	Más de dos bebidas al día vs abstemios (casos y controles)	13,979	395	0.73 (0.56-0.96)
2003	Nurses' Health Study ⁴⁰	Mujeres	Individuos con ingestión abundante vs ingestión leve	88,722	167	1.0 (0.40-2.20)
2003	Health Professionals Folow-up Study ⁴⁰	Hombres	Individuos con ingestión abundante vs ingestión leve	47,367	248	0.60 (0.40-1.10)

Grasas y ácidos grasos

La influencia de la dieta rica en grasas sobre el riesgo de enfermedad de Parkinson es poco clara. Se supone que las dietas ricas en lípidos incrementan la cantidad de radicales libres de oxígeno por peroxidación lipídica.⁴⁵ Algunos estudios de casos y controles encontraron cierta asociación que no ha sido confirmada en estudios de cohorte.⁴⁷

Hay reportes de que la alta ingestión de ácidos grasos polinsaturados se relaciona con disminución en el riesgo de enfermedad de Parkinson, pues se supone que funcionarían como neuroprotectores y antiinflamatorios.⁴⁸

Hierro

Como el hierro puede inducir la formación y el incremento de radicales libres en la sustancia *nigra*, se considera que el aumento en la ingestión de este metal predispone a la enfermedad de Parkinson. Aunque hubo estudios que sugirieron la asociación, otros más recientes no la han apoyado.⁴⁹

Factores dietéticos vinculados con el metabolismo de homocisteína

Se ha atribuido a la homocisteína un efecto neurotóxico, por lo que la ingestión de sustancias que modifican su concentración, como las vitaminas B₆, B₁₂ y el folato, influirían en el riesgo. Uno de los estudios más sólidos al respecto⁵⁰ no pudo demostrar esta relación, y el de Rotterdam mostró menor riesgo con la ingestión alta de vitamina B₆ y ningún vínculo con la vitamina B₁₂ y folato.

Consumo de tabaco

Un factor que consistentemente se ha observado reduce el riesgo de enfermedad de Parkinson es el consumo de tabaco,⁵¹ y sin duda uno de los más estudiados.³²

La mayor parte de los trabajos es de casos y controles; sin embargo, Grandinetti y su equipo⁵² realizaron uno de cohorte y Hernan y colaboradores⁵³ un metanálisis sobre su efecto en la reducción del riesgo (cuadro 3). Hellenbrand y su equipo⁵⁴ demostraron que esta

Cuadro 3. Estudios prospectivos que evalúan el tabaquismo respecto del riesgo de enfermedad de Parkinson (EP)

Año	Estudio	Muestra (pacientes con EP)	Género	Tipo de comparación	Casos	RR (IC 95%)
1994	Honolulu Asia Aging Study	8,004	Hombres	Fumador-no fumador	58	0.39 (0.22-0.70)
				Fumador reciente-no fumador		0.25 (0.14-0.46)
				Fumador crónico-no fumador		0.50 (0.28-0.87)
2001	Leisure World Cohort Study	13,979	Ambos	Fumador reciente-no fumador	395	0.42 (0.25-0.69)
				Fumador crónico-no fumador		0.92 (0.73-1.16)
				Fumador crónico-no fumador		0.70 (0.50-1.00)
2001	Nurses' Health Study	121,700	Mujeres	Fumador-no fumador	153	0.59 (0.43-0.81)
				Fumador reciente-no fumador		0.40 (0.20-0.70)
				Fumador crónico-no fumador		0.70 (0.50-1.00)
2001	Health Professionals Follow-up Study	51,529	Hombres	Fumador-no fumador	146	0.49 (0.35-0.69)
				Fumador reciente-no fumador		0.30 (0.10-0.80)
				Fumador crónico-no fumador		0.50 (0.40-0.70)

reducción en el riesgo de enfermedad de Parkinson por consumo de tabaco es del 50% respecto de la población general (RR 0.5, -0.3-0.7, IC 95%).

En la mayor parte de los estudios se ha encontrado una relación inversa entre el consumo de tabaco y la enfermedad, en algunos incluso se eliminaron factores perturbadores, como la menor supervivencia entre fumadores.

La razón de este efecto protector del tabaco no es clara, la explicación más recomendable es que la nicotina estimula la liberación de dopamina, actúa como antioxidante y modifica la actividad de la enzima MAO-B, mecanismos bien conocidos en la fisiopatología de la enfermedad.⁵⁵

Como los daños al sistema cardiovascular y los efectos carcinogénicos del tabaco rebasan por mucho este potencial benéfico, no se recomienda como medida de prevención.

Consumo de cafeína

La cafeína es un inhibidor del receptor α_2 de la adenosina, lo que favorece una mejor función motora, por lo que su consumo se considera protector de la enfermedad de Parkinson. Un metanálisis demostró (en ocho estudios de casos y controles, y cinco de cohorte) su efecto protector (RR 0.65, IC 95%).⁵⁴

Inflamación

La relación entre los procesos inflamatorios y la proclividad a la enfermedad de Parkinson aún no se establece. Exámenes postmórtem de pacientes con la enfermedad revelaron desequilibrios en las citocinas del líquido cefalorraquídeo; sin embargo,

no es claro si estos datos son causa o efecto. Sin el mismo grado de demostración que en la enfermedad de Alzheimer, se ha encontrado que los antiinflamatorios no esteroides reducen el riesgo de enfermedad de Parkinson.⁵⁶

Factores genéticos

El 10% de los pacientes con enfermedad de Parkinson tiene un componente genético bien definido (cuadro 4) y 90% corresponde a la variante esporádica, en este último grupo parece que influyen tanto factores ambientales como genéticos, sin definirse aún la proporción de ellos para cada persona.

Los genes vinculados con la enfermedad son los que participan en el metabolismo de la dopamina y el mitocondrial, y en la detoxificación, además de los relacionados con otras enfermedades neurodegenerativas y con los factores de riesgo de la enfermedad de Parkinson.⁵⁷

Hay consenso en que para la manifestación de la variante esporádica deben coincidir la predisposición genética y factores ambientales que causen la expresión de los genes en un momento determinado; la expresión y repercusión dependerán de la susceptibilidad particular de cada individuo.³²

El polimorfismo en los genes NAT2, MAOB, GSTT1, alelo APOE-2 y el haplotipo para Tau H1 se han asociado con la variante esporádica, pero su significado fisiopatológico aún no se determina. Hasta el momento el estudio genético se enfoca en el polimorfismo del ADN mitocondrial, cuyas variantes modificarían la susceptibilidad a padecer enfermedad de Parkinson.⁵⁸

Cuadro 4. Genes involucrados en la génesis de la enfermedad de Parkinson

<i>Genes implicados</i>	<i>Gen/Locus</i>	<i>Patrón de herencia</i>
a-Synuclein	4q21-23	Autosómico dominante
Parkin	6q25.2-27	Autosómico recesivo
UCH-L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase L1)	4p14	Autosómico dominante
PARK3	2p13	Autosómico dominante
PARK4	4p14-16	Autosómico dominante
PARK6	1p35-35	Autosómico recesivo
PARK7	(DJ-1) 1p36	Autosómico recesivo
PARK8	12p11.2-q13.1	Autosómico dominante
PARK10	1p32	Autosómico dominante

CONCLUSIONES

Se desconoce la causa de la enfermedad de Parkinson. Tiene distribución mundial aunque afecta predominantemente a individuos de raza blanca. Su incidencia varía de 10 a 18 casos por 100,000 personas por año y afecta a uno y otro sexos con discreta predilección por los varones. Se estima que su prevalencia oscila entre 0.3 y 3% de la población general. De los factores de riesgo estudiados, la edad y el consumo de tabaco han sido los más consistentes, el primero como positivo y el segundo como inverso. En 10% de los enfermos hay un factor genético bien definido, suelen ser pacientes en quienes la enfermedad aparece temprano. El 90% de los casos manifiesta la versión esporádica, en la que participan factores genéticos y ambientales sin definirse aún el grado de su participación. Todavía se requieren estudios más exhaustivos para precisar la influencia de los factores de riesgo conocidos y desconocidos en la manifestación de la enfermedad, e instrumentar medidas profilácticas eficaces. El conocimiento y entendimiento de sus factores epidemiológicos no sólo proporcionarán información para implantar medidas de salud pública, sino que aportarán información valiosa para el combate a la enfermedad.

REFERENCIAS

- Siderowf A. Parkinson's disease: clinical features, epidemiology and genetics. *Neurol Clin* 2001;19(3):565-78.
- De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(1):10-5.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism — a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275-8.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50(2):140-8.
- Jendroska K, Olasode BJ, Daniel SE, et al. Incidental Lewy body disease in black Africans. *Lancet* 1994;344(8926):882-3.
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52(6):1214-20.
- Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 1999;52(2):302-8.
- Albin RL. Parkinson's disease: background, diagnosis, and initial management. *Clin Geriatr Med* 2006;22(4):735-51.
- Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol* 1984;16(3):278-82.
- Wang YS, Shi YM, Wu ZY, He YX, Zhang BZ. Parkinson's disease in China. Coordinational Group of Neuroepidemiology, PLA. *Chin Med J (Engl)* 1991;104(11):960-4.
- Mayeux R, Marder K, Cote LJ, et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 1995;142(8):820-7.
- Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 2000;55(9):1358-63.
- Chen RC, Chang SF, Su CL, et al. Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. *Neurology* 2001;57(9):1679-86.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004;62(5):734-41.
- de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004;63(7):1240-4.
- Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988;38(7):1031-4.
- Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J, et al. Starnberg trial on epidemiology of Parkinsonism and hypertension in the elderly. Prevalence of Parkinson's disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years. *Arch Neurol* 1995;52(10):1017-22.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999;354(9192):1771-5.
- Moghal S, Rajput AH, D'Arcy C, Rajput R. Prevalence of movement disorders in elderly community residents. *Neuroepidemiology* 1994;13(4):175-8.
- Errea JM, Ara JR, Aibar C, de Pedro-Cuesta J. Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragon, Spain. *Mov Disord* 1999;14(4):596-604.
- Yanagisawa N. Natural history of Parkinson's disease: From dopamine to multiple system involvement. *Parkinsonism and Related Disorders* 2006 (in press).
- Clarke CE. Does levodopa therapy delay death in Parkinson's disease? A review of the evidence. *Mov Disord* 1995;10(3):250-6.
- Hely MA, Morris JG, Traficante R, et al. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(3):300-7.
- Uitti RJ, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. *Neurology* 1993;43(10):1918-26.
- Phillips NJ, Reay J, Martyn CN. Validity of mortality data for Parkinson's disease. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(9):587-8.
- Maraganore DM, Anderson DW, Bower JH, McDonnell SK, Rocca WA. Autopsy patterns for Parkinson's disease and related disorders in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1999;53(6):1342-4.

27. Poewe W. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease [editorial]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(3):280-1.
28. Lang A, Lozano A. Parkinson's Disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998;339(15):1044-53.
29. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114(Pt 5):2283-301.
30. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [¹⁸F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 1996;119(Pt 2):585-91.
31. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5(6):525-35.
32. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992;42(7):1328-35.
33. Ben-Shlomo Y. How far are we in understanding the cause of Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(1):4-16.
34. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;21(4): 435-40.
35. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, et al. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002;59(11):1787-92.
36. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000;3(12):1301-6.
37. Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine. Parkinson's-divergent causes, convergent mechanisms. *Science* 2004;304((5674):1120-2.
38. Lai BC, Marion SA, Teschke K, Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8(5):297-309.
39. Paganini-Hill A. Risk factors for Parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology* 2001;20(2):118-24.
40. Hernán MA, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Alcohol consumption and the incidence of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54(2):170-5.
41. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granérus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 1999;14(1):28-37.
42. Jiménez-Jiménez FJ, Mateo D, Giménez-Roldán S. Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 1992;7(4):339-44.
43. Stocchi F, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson's disease: clinical trials. *Ann Neurol* 2003;53(suppl 3):S87-97.
44. Zhang SM, Hernán MA, Chen H, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology* 2002;59(8):1161-9.
45. Farooqui AA, Horrocks LA. Lipid peroxides in the free radical pathophysiology of brain diseases. *Cell Mol Neurobiol* 1998;18(6):599-608.
46. Rijk MC, Breteler MM, den Breeijen JH, et al. Dietary antioxidants and Parkinson disease: The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 1997;54(6):762-5.
47. Johnson CC, Gorell JM, Rybicki BA, Sanders K, Peterson EL. Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 1999;28(6):1102-9.
48. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci* 2000;18(4-5): 383-99.
49. Anderson C, Checkoway H, Franklin GM, Beresford S, Smith-Weller T, Swanson PD. Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Mov Disord* 1999;14(1):21-27.
50. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, et al. Folate intake and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2004;160(4):368-75.
51. Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology* 1995;45(6):1041-51.
52. Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1994;139(12):1129-38.
53. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52(3):276-84.
54. Hellenbrand W, Seidler A, Robra BP, et al. Smoking and Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Int J Epidemiol* 1997;26(2):328-39.
55. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2004;27(9):561-8.
56. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10(suppl 1):S3-7.
57. de Lau LM, Koudstaal PJ, van Meurs JB, Uitterlinden AG, Hofman A, Breteler MM. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and PD. *Ann Neurol* 2005;57(6):927-30.
58. van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER, et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2003;72(4):804-11.



Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico

Alfredo Cabrera Rayo,* Guadalupe Laguna Hernández,** Guadalupe López Huerta,*** Asisclo Villagómez Ortiz,* Raquel Méndez Reyes,* Ricardo Guzmán Gómez*

RESUMEN

En medicina crítica existen pocas áreas que generen tanto interés, investigación y frustración, como la sepsis, y es que a pesar de los avances en los métodos diagnósticos y terapéuticos, la morbilidad y mortalidad todavía son elevadas. La sepsis es la reacción sistémica exagerada del huésped a la infección que altera la homeostasis a través de una cascada descontrolada de inflamación, inmunosupresión, trastornos en la coagulación y alteración de la fibrinólisis. El daño a la microcirculación provoca hipoxia tisular global y daño directo a los tejidos, que suele conducir a los pacientes a choque, disfunción orgánica múltiple y muerte. Este trabajo aborda los principales mecanismos fisiopatológicos de la respuesta del huésped a la invasión por microorganismos patógenos, que incluye la liberación de citocinas proinflamatorias, la inmunosupresión, la afectación en la cascada de coagulación y la importancia de la susceptibilidad genética a la sepsis.

Palabras clave: fisiopatología, sepsis, choque séptico.

ABSTRACT

Few spaces exist in critical medicine that have woken up so much interest, investigation and frustration as sepsis. In spite of the advances in diagnostic and therapeutic methods, the morbidity and mortality keep on being unacceptably elevated. Sepsis is the systemic reaction exaggerated of the guest to the infection that alters the homeostasis through a waterfall gone out of control of inflammation, immunosuppression, upsets in the coagulation and the fibrinolysis' alteration. Damage provokes hypoxia to microcirculation and direct damage to the tissues that usually leads patients to shock, multiple organic dysfunction and death. This paper includes the main physiopathological mechanisms of host response to pathogen microorganisms invasion, including proinflammatory cytokines release, immunosuppression, coagulation cascade affection and the importance of genetic susceptibility to sepsis.

Key words: pathophysiology, sepsis, septic shock.

Anteriormente para hacer un diagnóstico de sepsis era necesario que en el hemocultivo existieran bacterias; sin embargo, esto se observa en menos de 50% de los casos, lo que contribuye a confusión en las definiciones.¹

En diciembre de 2001 el Colegio Americano de Farmacología Clínica, la Sociedad de Cuidados Críticos en Medicina, la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea de Terapia Intensiva organizaron un consenso para actualizar las definiciones relacionadas con la sepsis (cuadro 1).

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La sepsis y sus complicaciones constituyen la decimotercera causa de muerte en Estados Unidos y la principal en el mundo en las unidades de terapia intensiva no cardiológicas. Se estima que cada año hay alrededor de 500,000 nuevos casos de sepsis y que su incidencia se incrementó en 139% durante la última década.² En el año 2001 se reportó que 750,000 personas egresaron de hospitales estadounidenses con diagnóstico de sepsis. La incidencia registrada fue de

* Unidad de medicina crítica.
** Servicio de urgencias adultos.
*** Servicio de medicina preventiva.
Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Unidad de medicina crítica. Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE. Avenida Instituto Politécnico Nacional núm. 1669, colonia Magdalena de las Salinas, CP 07760, México, DF. E-mail: cabrerarayoalfredo@hayoo.com.mx

Recibido: agosto, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

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

Cuadro 1. Definiciones relacionadas con la sepsis

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Es la respuesta sistémica a una gran cantidad de estímulos, manifestada por dos o más de los siguientes criterios: 1. Frecuencia cardíaca > 90/min 2. Frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO ₂ menor de 32 mmHg 3. Leucocitos > 12,000 mm ³ , < 4,000 mm ³ o >10% de bandas 4. Temperatura > 38°C o < 36°C
Sepsis	Es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección. El diagnóstico requiere por lo menos dos criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un proceso infeccioso evidente
Sepsis severa	Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión que responde a líquidos. La hipoperfusión o anomalías en la perfusión pueden incluir (pero no se limitan a) acidosis láctica, oliguria o alteraciones agudas en el estado mental
Choque séptico	Hipotensión inducida por sepsis (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o una reducción de 40 mmHg en relación con la basal) a pesar de la adecuada reanimación hídrica, con anomalías en la perfusión que pueden incluir (pero no están limitadas a) acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental
Disfunción orgánica múltiple	Función orgánica alterada en un paciente críticamente enfermo en el que la homeostasia no puede mantenerse sin intervención

300 casos por cada 100,000 habitantes, y la mortalidad de 18.6%. En los países industrializados la incidencia de sepsis severa es de 50 a 100 casos por cada 100,000 personas. La mortalidad en pacientes hospitalizados en salas generales y de terapia intensiva es de 25 a 30% y de 34 a 54%, respectivamente. En Europa y Norteamérica la sepsis y el choque séptico en conjunto son la principal causa de muerte en pacientes que ingresan a terapia intensiva, con mortalidad asociada de 30 a 45%.³

En México se reportaron los resultados de una encuesta realizada en 18 unidades de terapia intensiva y la sepsis fue una de las tres primeras causas de ingreso en 85% de estas unidades. La principal causa de sepsis en la mayoría de los casos fue la neumonía (44%), seguida por la pancreatitis aguda grave (11%) y las infecciones de heridas quirúrgicas (11%). El choque séptico fue la primera causa de defunción en 8 de las 18 unidades de medicina crítica.⁴

En la unidad de Cuidados intensivos del Hospital regional 1° de Octubre, en la Ciudad de México, la sepsis y el choque séptico ocuparon el primer lugar en diagnóstico de ingreso, egreso y defunción durante el año 2005. Un año antes también fue la primera causa de ingreso y egreso, con mortalidad asociada de 27%. La abdominal fue la principal causa de sepsis, seguida por la neumonía aguda grave de origen comunitario (datos no publicados).

En relación con el costo económico, la atención aproximada de este grupo de pacientes representa un gasto de 5 a 10 mil millones de dólares anuales.⁵

FISIOPATOLOGÍA

La sepsis es una respuesta sistémica excesiva a un proceso infeccioso en la que intervienen mediadores bioquímicos que activan la cascada inflamatoria y que se expresa con manifestaciones clínicas anormales.

La infección sistémica por bacterias gramnegativas es la situación que más se estudia en modelos experimentales y humanos. El factor de virulencia más constante de estos microorganismos gramnegativos es una endotoxina que forma parte de la membrana celular externa de la bacteria, es un lipopolisacárido que se libera hacia el torrente sanguíneo cuando hay lisis bacteriana. La respuesta inicial del huésped es liberar un reactante hepático de fase aguda denominado proteína fijadora de lipopolisacárido, que tiene un peso aproximado de 65 kDa y concentraciones séricas de 2-20 µg/mL, pero puede incrementarse hasta 100 µg/mL en caso de inflamación sistémica. Esta proteína fijadora de lipopolisacárido forma un complejo con el lipopolisacárido bacteriano que cataliza la unión de éste al receptor CD₁₄ en el macrófago, lo que resulta en síntesis de citocinas proinflamatorias. Un segundo papel de la proteína fijadora de lipopolisacárido es unir

este último con lipoproteínas de alta densidad, lo que desencadena neutralización del lipopolisacárido, de forma que se establece, en teoría, equilibrio durante la endotoxemia. La proteína fijadora de lipopolisacárido también tiene efectos de opsonización que facilita la fagocitosis de bacterias gramnegativas.

Citocinas y sepsis

La inyección experimental de lipopolisacáridos reproduce muchos de los signos y síntomas clínicos de la sepsis, incluidas la fiebre, la hipotensión y la liberación secuencial de citocinas proinflamatorias, y se inicia con el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1 α , IL-1 β), que se producen en término de minutos a horas después del contacto entre el lipopolisacárido y los receptores específicos localizados en la membrana de monocitos-macrófagos, neutrófilos y células endoteliales del huésped.⁶

Factor de necrosis tumoral

El factor de necrosis tumoral α fue la primera citocina implicada en la patogénesis de la sepsis. Cerami y Beutler establecieron esta relación mientras buscaban el factor responsable del desgaste muscular que tienen los pacientes con procesos infecciosos crónicos (de ahí su nombre inicial de caquectina).

La relación del factor de necrosis tumoral en la sepsis se demuestra con los siguientes datos: *a*) el factor de necrosis tumoral se detecta en animales a los que se les inyecta lipopolisacárido, *b*) en experimentos, los animales con deficiencia de factor de necrosis tumoral toleran los efectos de la inyección de lipopolisacárido, *c*) la inyección de factor de necrosis tumoral causa la misma fisiopatología que la inyección de lipopolisacárido, y *d*) la administración de anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral previene los efectos adversos de la infusión de lipopolisacárido.

El factor de necrosis tumoral puede unirse a cualquiera de sus dos receptores de membrana (tipo I o II). La unión a cada receptor causa efectos sistémicos específicos que se señalan en el cuadro 2.

Interleucina 1

Tiene tres componentes: IL-1 α , IL-1 β y receptor antagonico de la IL-1. La IL-1 β tiene mayor expresión

Cuadro 2. Efectos sistémicos de la unión del factor de necrosis tumoral con sus receptores

<i>Unión a receptor tipo I</i>	<i>Unión a receptor tipo II</i>
Liberación de IL-6	Promueve la unión al receptor tipo I
Aumento en catabolismo de la trombomodulina	
Activación de fibrinólisis	
Citotoxicidad	
Inducción de óxido nítrico	
Activación de neutrófilos	
Fiebre	

durante la sepsis y sus efectos clínicos son similares a los del factor de necrosis tumoral. La interleucina 1, al igual que el factor de necrosis tumoral, puede unirse a cualquiera de dos receptores de membrana (tipo I y II). La unión al receptor I produce: fiebre, hipotensión, producción de proteínas hepáticas de fase aguda, síntesis de IL-6, aumento en la expresión de factor tisular, migración pulmonar de leucocitos y disminución en la expresión de trombomodulina, entre otros efectos sistémicos.

El receptor antagonico de la IL-1 es un inhibidor de su actividad. Esta sustancia se fija al receptor de membrana de la IL-1 prácticamente con la misma afinidad que la citocina. El resultado final es el bloqueo de la actividad biológica de la IL-1. Esta capacidad para limitar su expresión es motivo de estudio; sin embargo, este bloqueo no se traduce en disminución de la mortalidad.⁷

Interleucina 6

Es una glucoproteína de 22-29 kDa producida por activación de monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos y linfocitos activados tipo B o T. Su producción induce una respuesta sistémica de fase aguda, crecimiento de células B y maduración de megacariocitos, y mejora la actividad de las células asesinas e induce la diferenciación de células T; sin embargo, se considera que su toxicidad sólo se expresa ante otras citocinas proinflamatorias.

Interleucina 8

Este péptido de sólo 10 kDa se sintetiza por monocitos, macrófagos, neutrófilos y células endoteliales

a través de la estimulación de lipopolisacárido, factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-2. Recluta células inflamatorias hacia el tejido lesionado de forma que estimula la quimiotaxis, aumenta la liberación de enzimas lisosomales e inhibe la expresión de moléculas de adhesión. El papel de la IL-8 en la patogénesis de la sepsis aún se analiza; sin embargo, en un estudio sus concentraciones séricas se correlacionaron directamente con mayor mortalidad.⁸

Interleucina 10

Es una citocina inmunorreguladora de 18-35 kDa sintetizada por monocitos, macrófagos, células T y B. Los efectos biológicos incluyen la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias, principalmente IL-1, factor de necrosis tumoral, IL-8, interferón, células T auxiliares, células asesinas, mastocitos y células B, además, incrementa la concentración de receptor antagonico de la IL-1.

Supresión inmunológica

El complejo lipopolisacárido-receptor específico en macrófagos y neutrófilos está programado para secretar citocinas con dos perfiles distintos y antagonicos. Las células cooperadoras T tipo 1 (Th1) secretan citocinas con efecto proinflamatorio (factor de necrosis tumoral α , así como IL-1, IL2, IL-6, IL-8, IL-12 e interferón α), mientras las células cooperadoras T tipo 2 (Th2) secretan citocinas con efecto antiinflamatorio (IL-4 e IL-10). Los factores que determinan si las células T tendrán respuestas Th1 o Th2 se desconocen, pero pueden influir el tipo de patógeno, el tamaño del inóculo bacteriano y el sitio de infección.

Anergia es la falta de respuesta a un antígeno. Las células cooperadoras T son anérgicas cuando fallan para proliferar o secretar citocinas en respuesta a antígenos específicos. Durante la sepsis existe linfopenia, pérdida de linfocitos B, linfocitos T, células dendríticas, con la consecuente disminución en la producción de anticuerpos, activación de macrófagos y presentación de antígenos, respectivamente, lo que da como resultado disminución en la respuesta inmunológica. Este profundo estado de inmunosupresión desarrollado durante infecciones persistentes y prolongadas se correlaciona con el incremento en la gravedad de la enfermedad y mayores índices de mortalidad.⁹

Defensinas

Las defensinas son una familia de pequeños péptidos (3.5-4.5 kDa) secretados por fagocitos como respuesta a los mediadores proinflamatorios. Existen dos subgrupos de defensinas: α y β , y aunque ambas poseen amplio espectro contra bacterias, hongos y algunos virus, la defensina β es la principal responsable de esta respuesta. Se libera estimulada por el lipopolisacárido y el factor de necrosis tumoral α y se expresa sobre todo en los riñones, la piel y el epitelio traqueobronquial. Algunas defensinas bloquean los receptores adrenocorticotrópicos al inhibir la inmunosupresión por esteroides adrenales durante la infección aguda; otras localizadas en las células intestinales son responsables de proteger este órgano de la invasión microbiana por traslocación.

La función del endotelio y la coagulación

A pesar de tener sus propios receptores, el IL-1, el factor de necrosis tumoral α y el interferón γ tienen efectos sinérgicos y comparten algunas de sus manifestaciones clínicas. La unión del lipopolisacárido con sus receptores endoteliales genera un número de segundos mensajeros, como las proteínas G, la adenilciclase y la fosfolipasa A2 y C. Además, induce transcripción de algunos genes, incluidos los que generan moléculas de adhesión intracelular 1, moléculas de adhesión leucocito-endotelio, factor tisular, activador del plasminógeno tipo urocinasa e inhibidor del activador del plasminógeno 1; que por diferentes vías inician el proceso de adhesión y migración de granulocitos, con lo que favorecen lesión del endotelio vascular por leucostasis y liberación a partir de estos granulocitos atrapados, enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que aumentan el daño endotelial y tisular y generan aumento en la permeabilidad vascular.

Durante la sepsis las células endoteliales pierden trombomodulina y heparansulfato (que actúa como cofactor para la antitrombina III), se incrementa la síntesis de factor tisular que impide la activación de proteína C, que al igual que su cofactor, la proteína S, inactiva los cofactores para la respuesta procoagulante, principalmente factor Va y VIIIa, lo que modifica el equilibrio procoagulante-anticoagulante con franco predominio procoagulante, que provoca trombosis

microvascular en diversos órganos, hipoperfusión celular y disfunción orgánica múltiple.

El equilibrio de oxígeno durante la sepsis

Durante la sepsis el consumo celular de oxígeno inicialmente se incrementa. Este aumento se compensa por un mayor aporte y luego por un aumento en la fracción de extracción de oxígeno desde el capilar hasta la célula. Sin embargo, a medida que el proceso infeccioso se perpetúa y progresa, el consumo celular de oxígeno depende directamente del mayor aporte y la caída de éste se asocia con alteraciones en la fracción de extracción de oxígeno, que limita el aporte necesario para cubrir las demandas celulares, esto se conoce como dependencia patológica al transporte de oxígeno, que se traduce en hipoxia celular, metabolismo anaerobio, incremento en la concentración de lactato sérico y alteraciones en la concentración de la saturación venosa central de oxígeno. Uno de los propósitos del tratamiento es evitar esta disfunción celular, que en última instancia es causa de muerte.

Predisposición genética a sepsis

Estudios recientes demostraron que pacientes homocigotos para factor de necrosis tumoral B2 tienen elevadas concentraciones séricas del factor de necrosis tumoral α y mayor mortalidad por sepsis. La posibilidad de un polimorfismo genético capaz de proteger contra el choque séptico, o bien incrementar la susceptibilidad a infecciones bacterianas, actualmente está en investigación.

MyD88 es una proteína citoplasmática implicada en la patogenia de la sepsis. Ensayos *in vivo* con modelos animales demuestran que la deficiencia de esta proteí-

na confiere una alta susceptibilidad a las infecciones bacterianas.¹⁰

CONCLUSIÓN

La sepsis y el choque séptico son las principales causas de ingreso, egreso y defunción en la mayor parte de las unidades de medicina crítica en el mundo. Un mejor entendimiento en sus mecanismos fisiopatológicos permitirá reducir la gran morbilidad y mortalidad asociadas con estas afecciones.

REFERENCIAS

1. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989;17:389-93.
2. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia-United States 1979-1987. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1990;39:31-34.
3. Palencia E. Epidemiología de la sepsis. *REMI* 2004;4(7):C1. <http://remi.uninet.edu/2004/07/REMICO1b.htm>
4. González Chávez A, Conde Mercado JM. Epidemiología y etiología en sepsis y disfunción orgánica múltiple. En: *Cuidados intensivos en el paciente séptico*. México: Prado 2002;pp:1-18.
5. Balk RA, Bone RC. The septic syndrome: Definitions and clinical implications. *Crit Care Clin* 1989;5:1-8.
6. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-23.
7. Fisher C, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1994;271:1835-43.
8. Zee KJ, De Foege LE, Fischer E, et al. IL-8 in septic shock, endotoxemia, and alter IL-1 administration. *J Immunol* 1991;146:3478-82.
9. Parrillo JE. Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-7.
10. Takeuchi O, Hocino K, Akira S. Cutting edge: TLR-2 deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J Immunol* 2000;165:5392-6.



Manejo de la sepsis con paquetes terapéuticos de la Campaña para Incrementar la Supervivencia en Sepsis

Raúl Carrillo Esper,* Jorge Raúl Carrillo Córdoba,** Luis Daniel Carrillo Córdoba**

RESUMEN

La sepsis grave es una enfermedad frecuente. En Estados Unidos se reportan 750 mil casos anuales. La mortalidad es elevada y va de 30 a 50% y llega a ser de 80 a 90% cuando hay choque séptico y disfunción orgánica múltiple. La sepsis es un continuo de enfermedad y es secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por un proceso infeccioso. La respuesta inflamatoria induce lesión endotelial, activación de la coagulación y fibrinólisis que resultan en obstrucción y disfunción microvascular, común denominador de la sepsis grave, el choque séptico y la disfunción orgánica múltiple. Para reducir la mortalidad un grupo multidisciplinario de expertos desarrolló guías de manejo que fueron avaladas por 11 prestigiadas asociaciones científicas. Estas guías se organizaron en dos paquetes de manejo: la Campaña para incrementar la supervivencia en sepsis y el Instituto para la Mejora en el Cuidado Médico. El objetivo de este artículo es revisar los paquetes de manejo de sepsis.

Palabras clave: sepsis, paquetes de manejo, Campaña para Incrementar la Supervivencia en Sepsis.

ABSTRACT

Severe sepsis is common. 750,000 cases are estimated to occur annually in the United States. The mortality rate for severe sepsis still ranges from 30 to 50%, and is as high as 80 to 90% for septic shock and multiple organ dysfunction. Severe sepsis exists along a continuum initiated by a localized infection that triggers a systemic inflammatory response. A cascade of inflammation and activation of the coagulation system associated with impaired fibrinolysis leads to alterations in microvascular circulation associated with organ dysfunction, severe sepsis, multiple organ dysfunction syndrome, and death. Treatment guidelines that are evidence-based and endorsed by 11 professional societies representing multispecialty groups are described. In an attempt to improve care and reduce mortality, the Surviving Sepsis Campaign and The Institute for Healthcare Improvement (IHI) have created two sepsis treatment bundles. In this paper we review and describe the sepsis treatment bundles.

Key words: Sepsis, bundles, Surviving Sepsis Campaign.

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, se caracteriza por disfunción endotelial y de la microcirculación secundarias al desequilibrio en los sistemas de coagulación e inflamatorio. Es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las unidades de terapia intensiva. Para eficientar su manejo y disminuir la mortalidad se desarrollaron, avalaron e instituyeron en la práctica clínica las “Guías para Incrementar la

Supervivencia en Sepsis”, que son recomendaciones basadas en la evidencia científica que se han posicionado como el estándar de manejo. La aplicación de estas guías está basada en la calidad de la evidencia, el riesgo y el costo-beneficio de cada una de las intervenciones. Para su adecuada práctica se requiere un programa de adiestramiento que genere conciencia sobre el grave problema de salud pública que representa la sepsis, cambiar los esquemas preestablecidos de manejo e insistir en la importancia de intervenciones tempranas y oportunas para simplificar una serie de procesos que reduzcan la mortalidad por sepsis en 25%.¹⁻³

Durante el proceso de aplicación clínica de las guías se concluyó que los resultados eran mejores cuando éstas se aplicaban en conjuntos o paquetes (*sepsis bundles*, en inglés) de manera secuenciada, que cuando se hacía de manera individual (una o varias intervenciones sin secuencia preestablecida). En general, los paquetes de manejo son una serie de intervenciones o procesos

* Profesor titular de posgrado de medicina del enfermo en estado crítico, UNAM.

** Pregrado, Facultad de Medicina, grupo NUCE, UNAM.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Servicio de terapia intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, CP 14050, México, DF. E-mail: seconcapma@mail.medinet.net.mx

Recibido: agosto, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

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

obtenidos de guías basadas en evidencia científica que, cuando son aplicadas en conjunto, mejoran la calidad de la atención y evolución de los enfermos.^{4,5}

Los paquetes de manejo de sepsis son: *a*) paquete de reanimación y *b*) paquete posreanimación. El primero debe aplicarse en las primeras seis horas del ingreso al hospital o del diagnóstico de sepsis, y de preferencia en la unidad de terapia intensiva, aunque puede iniciarse en el servicio de urgencias o en hospitalización. Cuando se ha diagnosticado la sepsis se requiere que médicos capacitados (intensivistas) y con experiencia traten al enfermo en el servicio de

medicina intensiva. El tiempo es vital en la toma de decisiones para la buena evolución del enfermo con sepsis, y debe recordarse que el reloj biológico camina mucho más lentamente que el molecular, por lo que retardar el manejo con base en la manifestación de epifenómenos como: hipotensión, choque, acidosis láctica, oliguria, disfunción de la coagulación, etc., incrementa de manera significativa la morbilidad, mortalidad y la estancia hospitalaria, ya que éstas son resultado de gran cantidad de sucesos fisiopatológicos y moleculares que al retardar el tratamiento pueden ser irreversibles (figura 1). En el paquete de manejo

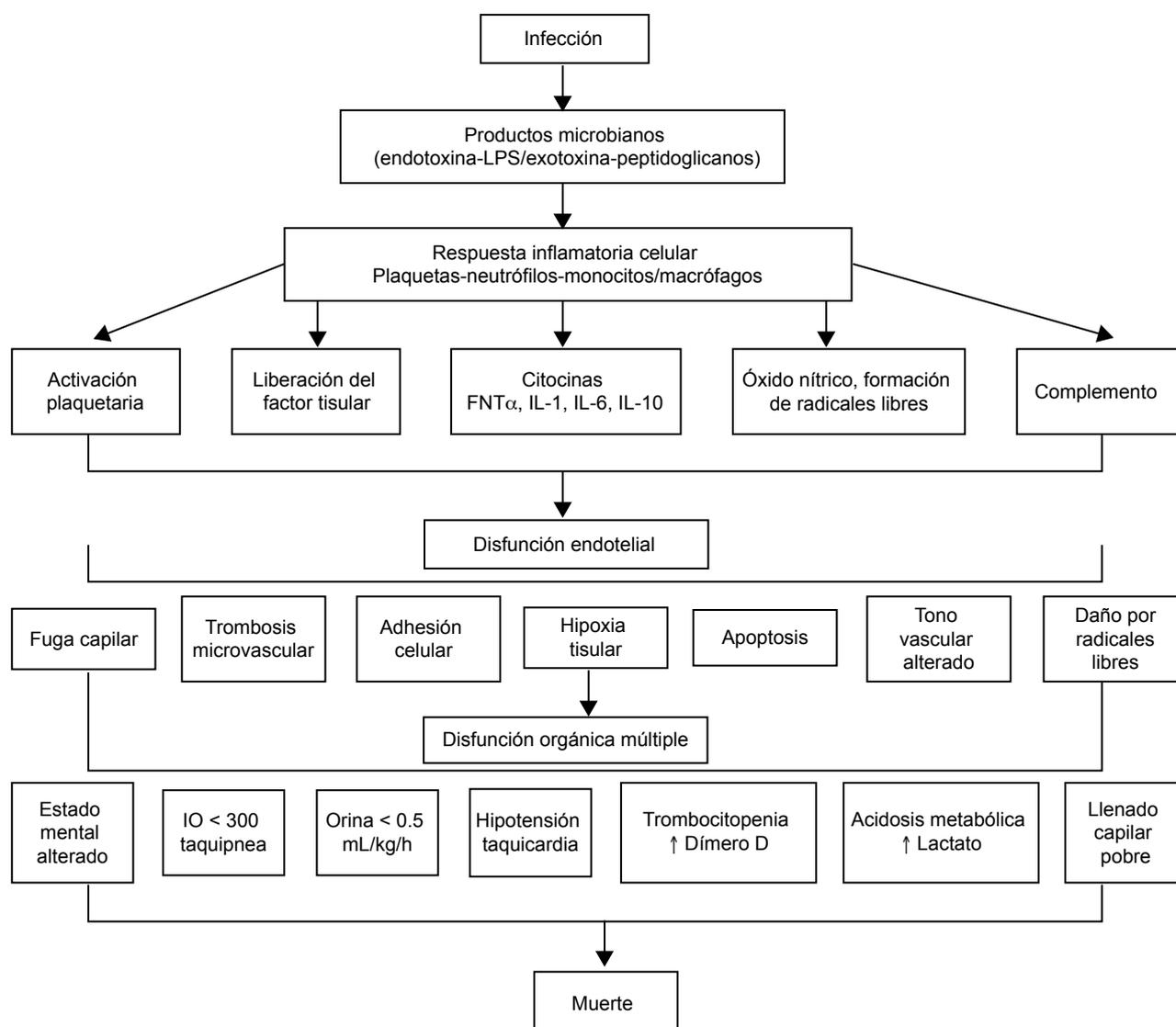


Figura 1. Algoritmo fisiopatológico de la sepsis. El reloj molecular es más rápido que el biológico.

posreanimación se complementan el resto de las medidas terapéuticas que deben instituirse en las siguientes 18 horas. El propósito final es aplicar todas las medidas de manejo en las primeras 24 horas del ingreso del enfermo.⁵ Los paquetes de manejo de sepsis grave y choque séptico se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Paquetes de manejo de sepsis

Paquete de reanimación

1. Medir el lactato sérico.
2. Obtener hemocultivos antes de iniciar antibioticoterapia.
3. Utilizar a tiempo antibióticos de amplio espectro.
4. En un episodio de hipotensión o lactato > 4 mmol/L (36 mg/dL),
 - a) dar un bolo inicial de 20 mL/kg de cristaloides (o equivalente coloide)
 - b) administrar vasopresores.
5. En episodios con hipotensión, después de la administración de líquidos o lactato > 4 mmol/L (36 mg/dL)
 - a) obtener tensión venosa central \geq 8 mmHg
 - b) obtener saturación venosa central de oxígeno \geq 70%
6. Control del disparador.

Paquete post-reanimación

1. Administrar dosis bajas de corticoesteroides
2. Administrar drotrecogina alfa activada
3. Mantener buen control glucémico
4. Ventilación con reclutamiento alveolar y protección pulmonar

PAQUETE DE REANIMACIÓN

Determinación del ácido láctico. La hiperlactatemia es un hallazgo frecuente en sepsis. Concentraciones por arriba de 4 mmol/L se asocian con mal pronóstico. Varios estudios destacan vigilar el ácido láctico para valorar la gravedad y guiar el tratamiento de la sepsis. La hiperlactatemia persistente se relaciona con reanimación inadecuada y se deberá recapitular en el protocolo seguido. En estos casos, el monitoreo hemodinámico avanzado o la determinación continua de la saturación venosa central de oxígeno son prioritarios para adecuar el manejo.^{6,7}

Cultivos e inicio temprano de antibióticos. Los cultivos de secreciones, líquidos corporales y hemocultivos deberán obtenerse en todos los enfermos con sepsis y antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano. Lo habitual es encontrar cultivos positivos en los enfermos con sepsis, pero el que sean negativos al ingreso no descarta infección, por lo que se recomienda hacer

una nueva serie durante la estancia del enfermo en la unidad de terapia intensiva. La administración temprana y oportuna de antibióticos, de preferencia en la primera hora tras ser diagnosticada la sepsis, reduce de manera significativa la morbilidad y mortalidad. La ventana terapéutica puede ampliarse a tres horas, tiempo en el cual se establece la reanimación y evaluación diagnóstica del paciente. La elección del esquema antimicrobiano inicial se basará en la determinación del punto de partida de la infección, el cuadro clínico y la epidemiología local. Debe cubrir todas las posibilidades. A este abordaje se le conoce como esquema de de-escalación. Los antibióticos se ajustan cada 48 a 72 horas de acuerdo con la evolución del enfermo, el resultado de los cultivos y el antibiograma. Los antibióticos se administrarán hasta que el microorganismo responsable se aisle y se tenga la susceptibilidad al esquema antimicrobiano. El retardo en el inicio de los antibióticos o la elección de un esquema inadecuado incrementan de manera significativa la mortalidad. Los antimicrobianos deberán iniciarse o agregarse al esquema cuando el enfermo no responda de manera adecuada a los antibióticos, persista o se amplifique la respuesta inflamatoria sistémica o se haga más evidente el deterioro clínico y se muestren factores de riesgo para infección micótica, como la inmunosupresión, hiperglucemia, administración de antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado, ventilación mecánica, nutrición parenteral total, estancia prolongada en la unidad de terapia intensiva, neutropenia, estado de mielosupresión posquimioterapia o radioterapia, aplicación de sondas o catéteres, etc.⁸⁻¹¹

Reanimación temprana dirigida por metas. Cuando la hipotensión se acentúa o se manifieste un estado de choque, es necesario iniciar el protocolo de reanimación temprana dirigido por metas, que ha demostrado disminuir de manera significativa la mortalidad en terapia intensiva y hospitalaria. En el protocolo es fundamental, cuando se ha asegurado una vía venosa central para la vigilancia de la tensión venosa central y de la saturación venosa central de oxígeno, el aporte de oxígeno y el inicio temprano y enérgico de cargas rápidas de volumen (coloide o cristaloides) a dosis de 20 mL/kg, para expandir el volumen intravascular y hacer eficiente la precarga para mantener el gasto cardíaco y la perfusión sistémica. La hipoxia tisular

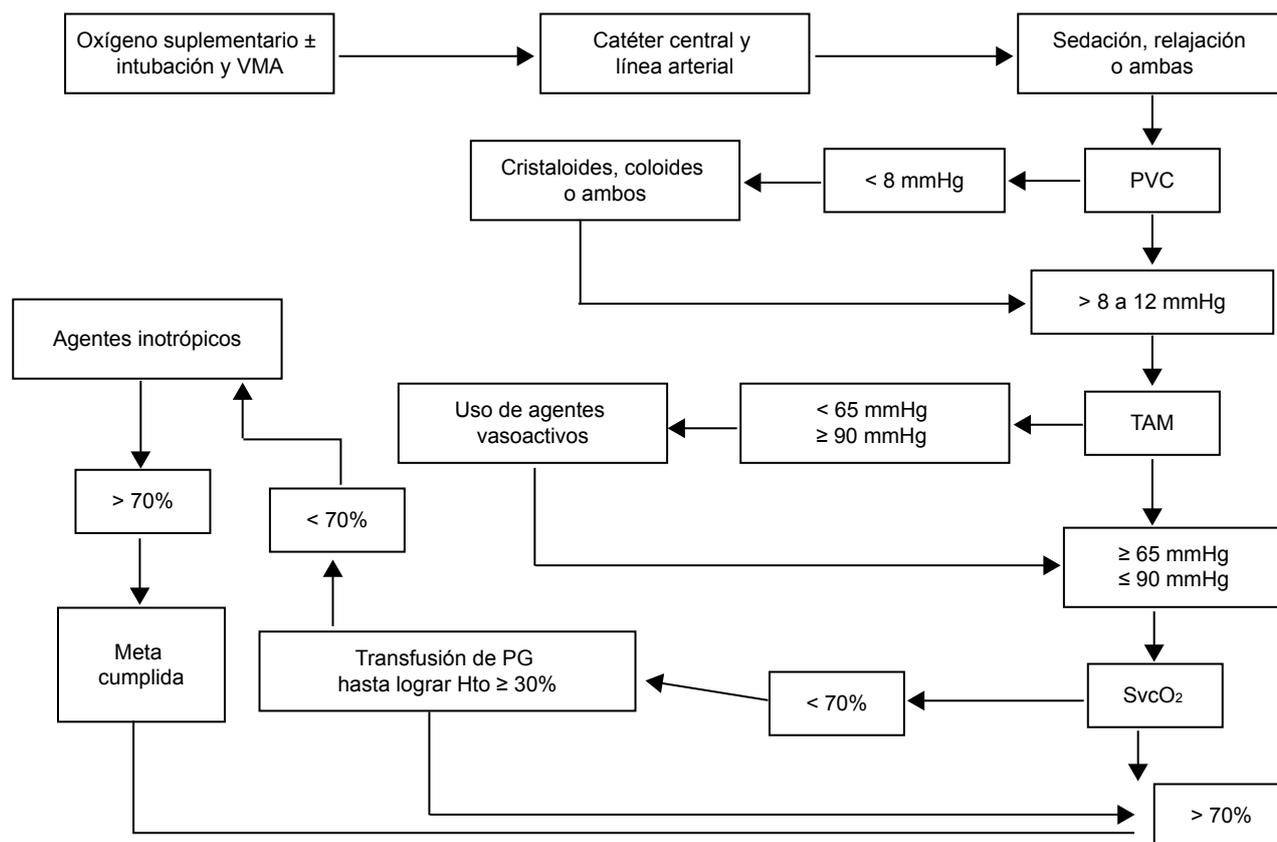


Figura 2. Algoritmo de reanimación dirigida por metas. PVC: presión venosa central. SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno. PG: paquete globular. Hto: hematócrito. VMA: ventilación mecánica.

global secundaria a insuficiencia hemodinámica e hipoperfusión es causa de hiperlactatemia, acidosis metabólica y disfunción orgánica múltiple. La hipoxia tisular regional es otro proceso frecuente, a pesar de que existan parámetros hemodinámicos sistémicos normales. El territorio del bazo es uno de los más afectados y habitualmente se pasa por alto, lo cual puede ser mortal al perpetuar el choque oculto y la traslocación bacteriana.^{12,13}

La reanimación debe seguir las metas que se muestran en el algoritmo de la figura 2.

Para fines prácticos, las metas de reanimación son mantener la tensión arterial media por arriba de 65 mmHg, conservar la frecuencia cardiaca por debajo de 110 por minuto y la saturación venosa central de oxígeno por arriba de 70 mmHg, además de la tensión venosa central por arriba de 12 o 15 mmHg cuando el enfermo tenga ventilación mecánica.

La administración de albúmina durante el protocolo de reanimación no es superior a los cristaloides o coloides sintéticos.^{14,15}

A pesar de cumplir con todas las metas de reanimación, puede persistir la hipoperfusión microvascular, que se manifiesta con hiperlactatemia. En estos casos, deberán valorarse otras terapias que se comentarán en los siguientes párrafos.

Vasopresores. Cuando la hipotensión persista a pesar del uso de volumen a dosis adecuadas, o aun durante la infusión de éste, y ponga en peligro la vida del enfermo, deberán prescribirse vasopresores. Recuérdese que el empleo de estas sustancias con hipovolemia es peligroso y puede acentuar la hipoperfusión microvascular, sobre todo del lecho del bazo. Los efectos de los vasopresores sobre la microcirculación del enfermo grave son contradictorios, pero el incremento de la tensión arterial sistémica durante su infusión

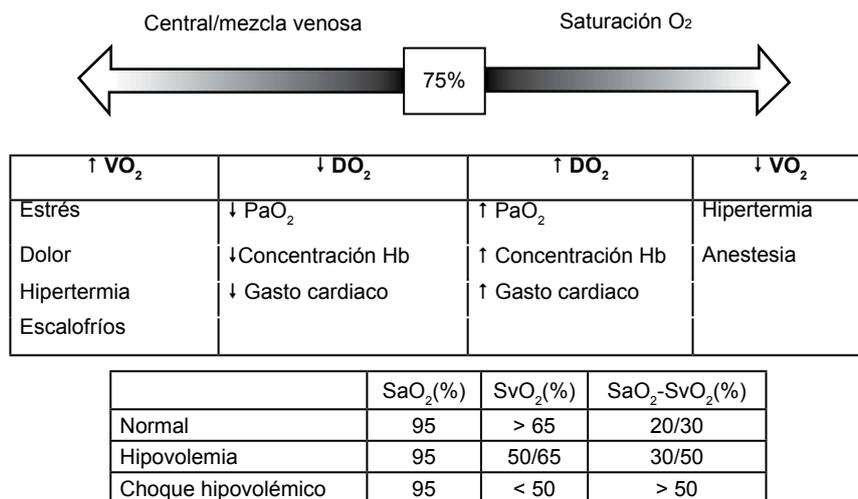


Figura 3. Saturación venosa central de oxígeno. VO₂: consumo de oxígeno. DO₂: aporte de oxígeno.

sacrifica el flujo microcirculatorio en varios territorios titulares como el riñón y el intestino. Los vasopresores de primera elección siguen siendo la norepinefrina y la dopamina. Cuando la hipotensión es resistente puede administrarse vasopresina sola o en conjunto con corticoesteroides. Si la hipotensión persiste aun con la infusión de vasopresores, deberá descartarse insuficiencia suprarrenal relativa y se verificará que la tensión venosa central se mantenga entre 12 y 15 mmHg con infusión de líquidos. En estos casos, manténgase la concentración del hematócrito en 30, con transfusión de concentrados eritrocitarios, y vigílese la tensión intrabdominal (recuérdese que las reanimaciones enérgicas pueden incrementar de manera significativa la tensión intrabdominal por íleo, ascitis y edema de la pared).¹⁶

La saturación venosa central deberá mantenerse, de preferencia, por arriba de 65, e idealmente entre 70 y 75. La vigilancia continua de esta variable ayuda a integrar el diagnóstico y guiar el tratamiento (figura 3). Su interpretación debe hacerse de acuerdo con la evolución y el estado clínico del paciente, y en conjunto con el resto de los marcadores. En esta fase del manejo del enfermo con sepsis grave, la administración combinada y racional de volumen, vasopresores y concentrados eritrocitarios deberá complementarse con inotrópicos, de los cuales el de elección es la dobutamina, aunque también podrá evaluarse el empleo de sensibilizadores del

calcio del tipo del levosimendan. En algunos casos es conveniente reducir el consumo de oxígeno con sedación y ventilación mecánica. No se indica mantener sobreaporte de oxígeno, pues incrementa la morbilidad y mortalidad.¹⁷

Control del disparador. Es parte del paquete de manejo inicial. Este punto es de vital importancia, pues si el disparador no se controla, todas las demás medidas de esta fase, así como de la posreanimación, serán infructuosas. El trabajo en equipo del intensivista con los diferentes equipos quirúrgicos es fundamental. La atención a los siguientes puntos asegura el control del foco: drenaje de colecciones, desbridación de tejido necrótico o infectado, retiro de dispositivos (sondas, catéteres, prótesis, cuerpos extraños) y control definitivo del disparador (figura 4).

PAQUETE POSREANIMACIÓN

Dosis bajas de esteroides. Desde que los estudios con dosis elevadas de esteroides demostraron no ser útiles en los enfermos con sepsis, su uso en clínica se discutió durante muchos años. Hoy es claro, y recomendable, no utilizar dosis elevadas de esteroides en sepsis grave y choque séptico. La insuficiencia suprarrenal relativa y la resistencia periférica a corticoesteroides son frecuentes en la sepsis grave. Por esto se diseñó la prueba de estimulación con ACTH para identificar a este subgrupo de pacientes (se identifica a quienes

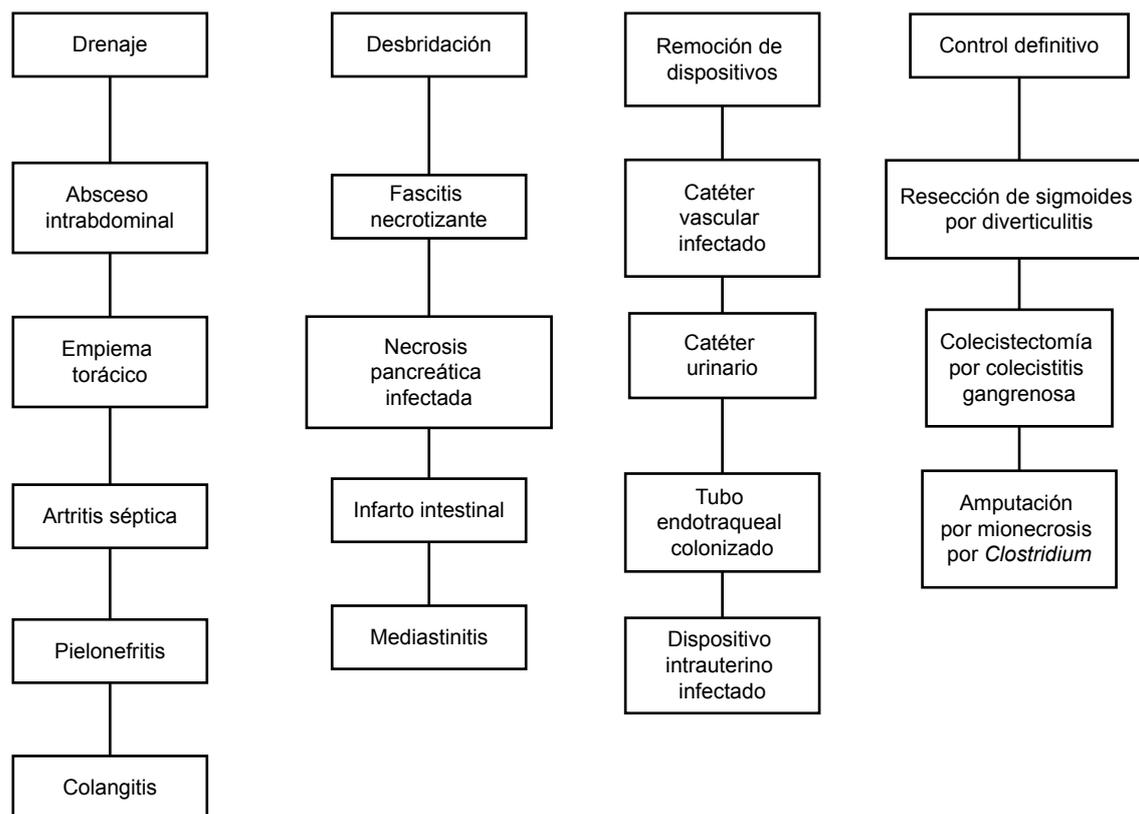


Figura 4. Control del disparador.

responden y quienes no) y, por tanto, a los enfermos con insuficiencia suprarrenal relativa. Con base en la evidencia científica acumulada, se recomienda utilizar dosis bajas de corticoesteroides en los enfermos que cursen con insuficiencia suprarrenal relativa o que tengan hipotensión resistente a volumen y reciban vasopresores. Los primeros protocolos recomendaban 200 a 300 mg de hidrocortisona durante siete días, fraccionada en tres dosis o en infusión continua; pero después de los resultados del estudio CORTICUS se modificó este sistema y la tendencia actual son dosis bajas durante la reanimación y suspensión cuando el enfermo se estabiliza. Su uso durante más tiempo se asocia con mayor riesgo de infecciones oportunistas y mortalidad. Deberá vigilarse estrechamente la glucosa durante la administración de corticoesteroides. En enfermos en choque séptico, éstos mejoran la estabilidad hemodinámica y reducen los requerimientos de vasopresores. En el estudio de Annane se demostró incremento significativo de la superviven-

cia en pacientes con choque séptico mediante el uso de dosis bajas de hidrocortisona. Algunos estudios recomiendan agregar fluorhidrocortisona. Los corticoesteroides no se indican si el enfermo no cursa con choque séptico.¹⁸⁻²²

Proteína C activada recombinante (PCArH). Se indica en enfermos con sepsis grave y choque séptico con alto riesgo de muerte, el cual se define como APACHE II de más de 25 puntos, o en disfunciones orgánicas rápidamente progresivas como el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva sin contraindicaciones relativas o absolutas para su administración, sobre todo sangrado (trombocitopenia por debajo de 30 mil, hemorragia activa de cualquier grado, etc.). Valórese estrechamente el riesgo-beneficio cuando se emplee. La respuesta inflamatoria asociada con sepsis se distingue por una grave disfunción endotelial y un estado procoagulante y proinflamatorio. La PCArH tiene propiedades antiinflamatorias y anticoagulantes, y en varios estudios disminuyó el riesgo relativo de muerte,

incrementó la supervivencia a 28, 60 y 90 días, y los días de estancia en la unidad de medicina intensiva y hospitalaria. En pacientes con sepsis grave y choque séptico, la dosis recomendada es de 24 mcg/kg/día en infusión continua por 96 horas. Su uso temprano (en las primeras 24 horas del inicio del cuadro de sepsis), sobre todo cuando hay deterioro progresivo rápido con mayor requerimiento de volumen, deterioro respiratorio, escalamiento de los vasopresores o disfunción de la coagulación (incremento del dímero D, consumo plaquetario), mejora significativamente la respuesta a la PCArH. Durante la infusión se vigilarán la cuenta plaquetaria, los tiempos de coagulación y las evidencias de hemorragia de cualquier grado. En caso de que el enfermo requiera operación, se suspenderá la aplicación dos horas antes del procedimiento y se reiniciará 12 horas después. En casos de sepsis no grave la administración de la PCArH no ha demostrado utilidad. Diferentes estudios prueban que es un medicamento costo-efectivo.²³⁻²⁵

De acuerdo con las evidencias actuales, deberán recordarse los siguientes datos antes de iniciar la aplicación de PCArH en pacientes con alto riesgo de muerte, es decir, aquellos con APACHE II por arriba de 25 o en rápido ascenso (horas), disfunción multiorgánica inducida por sepsis, choque séptico y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda inducido por sepsis.

Las contraindicaciones son: hemorragia activa, episodio vascular hemorrágico en los últimos tres meses; neurocirugía, operación de médula espinal o traumatismo craneoencefálico grave en los últimos dos meses, catéter epidural, neoplasia intracraneal o efecto de masa intracerebral con herniación, o paciente en estado terminal.

Control de la glucosa. Es fundamental en el manejo del enfermo grave. El propósito es mantener concentraciones de glucosa de 150 mg/dL. Para lograr esta meta terapéutica se recomienda la infusión de insulina bajo protocolo, para evitar la hipoglucemia. Parte de este protocolo supone vigilar la glucosa capilar o central. La hiperglucemia que se manifiesta en el enfermo grave es de origen multifactorial y entre los mecanismos implicados están la resistencia a la insulina y la gluconeogénesis. La hiperglucemia incrementa de manera significativa la morbilidad y mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque

séptico, y no se considera un proceso de adaptación cuando es persistente y rebasa los 180 mg. Van den Berghe demostró que el control de la glucosa reduce de manera significativa la morbilidad y mortalidad en pacientes graves posquirúrgicos. La meta en los estudios iniciales fue mantener la glucosa entre 80 y 110 mg/dL, pues con frecuencia se demostró que se asociaba con cuadros de hipoglucemia grave (sobre todo por infusión de insulina), así, el rango aumentó a 150 mg/dL, con lo que se redujo de manera significativa el riesgo de hipoglucemia y se logró beneficio en la evolución. El efecto clínico del control de la glucosa se debe a la disminución de los efectos nocivos de la hiperglucemia y al efecto anabólico e inmunorregulador de la insulina. Al iniciar el protocolo de control estricto de la glucosa debe capacitarse al personal médico y paramédico para optimizar el proceso.²⁶⁻²⁸

Ventilación con protección pulmonar. El enfermo con sepsis grave y choque séptico cursa habitualmente con lesión pulmonar aguda y requiere apoyo ventilatorio mecánico. La lesión pulmonar aguda tiene mortalidad de 35 a 65%. La ventilación mecánica, cuando no se utiliza de manera adecuada, incrementa de manera significativa la mortalidad y el daño alveolar y sistémico a través de volutrauma, atelectrauma y biotrauma. Por lo anterior, se diseñaron estrategias de apertura alveolar (reclutamiento), con protección pulmonar. Diferentes estudios multicéntricos demuestran que la ventilación con volúmenes corrientes bajos disminuye en 22% el riesgo relativo de mortalidad asociado con ventilación mecánica, en conjunto con la técnica de apertura y la presión positiva al final de la espiración. Se recomiendan volúmenes corrientes de 6 mL/kg y pero no volúmenes corrientes de 10 a 12 mL/kg, con los que hay mayor lesión alveolar. Durante la estrategia de ventilación mecánica se debe vigilar la presión plateau, que no debe rebasar los 30 cmH₂O.

Medidas complementarias. Las siguientes medidas terapéuticas, aunque no se encuentran en los paquetes de manejo de las primeras 24 horas, complementan el tratamiento del enfermo con sepsis grave y son parte de las recomendaciones de la Campaña para Incrementar la Supervivencia en Sepsis. El equipo tratante deberá aplicarlas como parte integral del manejo:

Profilaxis contra úlceras de estrés con bloqueadores H₂ o de bomba de protones.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa con heparina de bajo peso molecular o heparina convencional. En pacientes con alto riesgo deberá usarse tratamiento combinado: algún tipo de heparina más dispositivos mecánicos (medias elásticas o sistemas de inflado intermitente).

Uso juicioso y racional de concentrados eritrocitarios. Las estrategias de transfusión restringida han demostrado ser una mejor opción en sepsis grave y choque séptico y deberán indicarse de acuerdo con criterios fisiológicos y no exclusivamente por el valor absoluto de la hemoglobina. La política de transfusión liberal se asocia con mayor morbilidad y mortalidad.

La dopamina a dosis "dopa" no muestra utilidad en los enfermos con sepsis grave y choque séptico.

La hemofiltración no es útil para el control de la respuesta inflamatoria sistémica.

Inicio temprano de apoyo nutricional, preferentemente enteral, para evitar el déficit energético.

Antioxidantes: vitaminas E y C.

Para mejorar el estado hemodinámico o reducir la dosis de vasopresores no se indica el tratamiento con bicarbonato.

La acidosis láctica secundaria a hipoperfusión no debe tratarse con bicarbonato.

Uso racional de lípidos, preferentemente de ácido eicosapentaenoico, el cual modula la respuesta inflamatoria pulmonar y reduce la intensidad y gravedad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Evítese en lo posible los relajantes musculares. Si están indicados, úsese el menor tiempo posible y vigílese su dosificación.

Manténgase al enfermo sedado y con analgesia. Esta última fundamentalmente con opioides. Se recomienda seguir protocolos y escalas de sedación.

Síganse los protocolos de retiro de ventilación mecánica.

CONCLUSIONES

La sepsis y el choque séptico están entre los principales motivos de ingreso a las unidades de terapia intensiva y se asocian con una elevada mortalidad y altos costos. El diagnóstico oportuno y la aplicación hospitalaria de la Campaña para Incrementar la Supervivencia

en Sepsis, con base en paquetes de manejo, reduce significativamente la mortalidad, sobre todo cuando se aplica de manera temprana.

REFERENCIAS

- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-55.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65.
- Levy MM, Provonost PJ, Dellinger RP. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004;32:595-7.
- Gao F, Melody T, Daniels DF. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:764-70.
- Bakker J, Coffernils M, Leon M. Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991;99:956-62.
- Friedman G, Berlot G, Kahn RJ. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1184-93.
- Bochud PY, Bonten M, Marchetti O. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:495-512.
- Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:466-94.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:1572-8.
- Choi PT, Yip G, Quinonez LG. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
- Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:455-65.



MOPRAL[®]

omeprazol *magnésico*

Rápida
mejoría
de la **esofagitis por reflujo**¹
diurno y nocturno²



Mejoría
de los síntomas de
dispepsia
funcional³ y **orgánica**⁴

Aviso No. 07330010481190 S.S.A.



Dosis **ERGE**

20 mg

*una vez al día
por la mañana
durante 4 a 8 semanas



Dosis **Dispepsia**

10 mg

*una vez al día
por la mañana
por 4 semanas



AstraZeneca 



Prescripción de agentes orales a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Guía de tratamiento

Raúl Ariza Andraca,* Teresa Álvarez Cisneros**

RESUMEN

Se presenta una propuesta de tratamiento inicial para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El documento contiene un algoritmo que se basó en una recomendación de la Asociación Americana de Diabetes y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes. La propuesta terapéutica se validó y ajustó de acuerdo con la opinión de un grupo de médicos mexicanos y de personal de salud interesado en diabetes. Contiene cuadros en los que se señalan las dosis y se destacan las características terapéuticas de los medicamentos. Además, tiene información de estudios clínicos con alto nivel de evidencia.

Palabras clave: tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, tratamiento con agentes orales de la diabetes mellitus tipo 2, guías de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, tratamiento de la diabetes con hipoglucemiantes orales.

ABSTRACT

We introduce an initial treatment proposal of type 2 diabetes. This paper includes an algorithm based on an American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes recommendations. The therapeutic proposal was validated and adjusted through the opinions of a group of Mexican physicians and health professionals with special interest in diabetes. We included information of pharmacological features of the drugs and data of clinical trials with high evidence level.

Key words: Therapy in type 2 diabetes, treatment with oral agents of diabetes mellitus type 2, therapy guide of type 2 diabetes.

Los agentes por vía oral constituyen el principal tratamiento para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Durante varios decenios sólo se contó con dos tipos de medicamentos, pero en los últimos años aparecieron nuevos fármacos y las posibilidades actuales que el médico tiene para prescribir tratamientos con agentes orales a los pacientes con diabetes mellitus 2 incluyen seis grupos de medicamentos (cuadro 1). El impacto sobre la glucemia de los diferentes agentes orales, evaluado mediante hemoglobina glucosilada, revela cambios entre 1 y 2%, lo que se relaciona con

su potencia hipoglucemiante o antihiperglucemiante; tienen, además, otras diferencias como: sus efectos en los lípidos séricos, en el peso corporal, en el riesgo de hipoglucemia y de insuficiencia cardiaca, en reacciones gastrointestinales secundarias y en su costo, esto último de mucha importancia sobre todo si se toma en cuenta que su prescripción, en general, es por tiempo prolongado. Recientemente la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos sugirió que, de acuerdo con las características del paciente, el tratamiento de la diabetes mellitus 2 podría iniciarse con cualquier agente oral; sin embargo, la propuesta es muy general, incluye al tratamiento con insulina y para algunos casos faltaría demostrarse con ensayos clínicos.¹

Todo lo anterior, aunado a una avasalladora promoción comercial de la industria farmacéutica, ha dificultado el tratamiento de la diabetes mellitus 2 con agentes orales y creado la necesidad de sistematizar el tratamiento y generar guías terapéuticas.

Las guías clínicas se han definido como las propuestas desarrolladas sistemáticamente para ayudar al médico en la toma de decisiones durante su práctica

* Comité académico de medicina interna, Facultad de Medicina, UNAM.

** Departamento de medicina interna, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Correspondencia: Dr. Raúl Ariza Andraca. Periférico Sur 3697-827, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. E-mail: craulariza@yahoo.com.mx

Recibido: diciembre, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

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

Cuadro 1. Características principales de los agentes orales

<i>Grupo</i>	<i>Principal mecanismo de acción</i>	<i>Principal indicación</i>	<i>No se recomienda su prescripción en</i>	<i>Efecto en Hb_{A1c}</i>	<i>Efecto en el peso</i>
Sulfonilureas	Incremento de secreción pancreática de insulina	DM-2 de reciente diagnóstico, pacientes sin sobrepeso	Embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, DM-1	Disminución de 1 a 2%	Aumento
Biguanidas	Disminución de producción hepática de glucosa	DM-2 de reciente diagnóstico, pacientes con sobrepeso	Embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca, acidemia, infección grave	Disminución de 1 a 2%	Disminución
Glinidas	Incremento de secreción pancreática de insulina	Hiper glucemia posprandial, hiper glucemia en insuficiencia renal	Embarazo, insuficiencia cardíaca, DM-1	Disminución de 1 a 2%	Incremento
Tiazolidinedionas	Incremento de la captación de glucosa en el músculo estriado	DM-2 con falla a sulfonilureas y biguanidas	Embarazo, retención hídrica, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, anemia, DM-1	Disminución de 0.9 a 1.5%	Incremento
Inhibidores de la α -glucosidasa intestinal	Disminución de la absorción intestinal de glucosa	DM-2 con falla a sulfonilureas y biguanidas, hiper glucemia posprandial	Absorción intestinal deficiente, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia hepática	Disminución de 0.5 a 1%	Neutro
Incretinas y análogos de la amilina	Incremento de la secreción de insulina, disminución de la producción hepática de glucosa, retardo en el vaciamiento gástrico, disminución del apetito	Falla a biguanidas, hiper glucemia posprandial. Por definirse otras indicaciones	Embarazo, insuficiencia renal o hepática, DM-1	Disminución de 0.5 a 1%	Disminución o neutro

DM-2: diabetes mellitus tipo 2; DM-1: diabetes mellitus tipo 1.

clínica. Sus propósitos fundamentales son disminuir la variabilidad de las conductas médicas y facilitar la prescripción, para una mejor calidad de la atención.^{2,3}

La presente guía pretende orientar al médico en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus 2 con agentes orales. El instrumento está validado por médicos mexicanos y la propuesta está sustentada en el Consenso de la Asociación Americana de Diabetes y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes.⁴ Sin embargo, como toda guía, tiene vigencia temporal, no contempla todas las variables que un paciente particular puede manifestar y sólo aborda el tratamiento con agentes orales.

Para la mejor aplicación de las guías se recomienda efectuar planteamientos o consideraciones generales, así como referirse a información que pueda servir de apoyo en la toma de decisiones, tal y como se propone en esta guía.^{2,3}

CONSIDERACIONES GENERALES DEL TRATAMIENTO

- La diabetes es una enfermedad progresiva y el tratamiento con hipoglucemiantes requiere ajustes permanentes.
- La falla secundaria al tratamiento con hipoglucemiantes orales y el cambio o la combinación

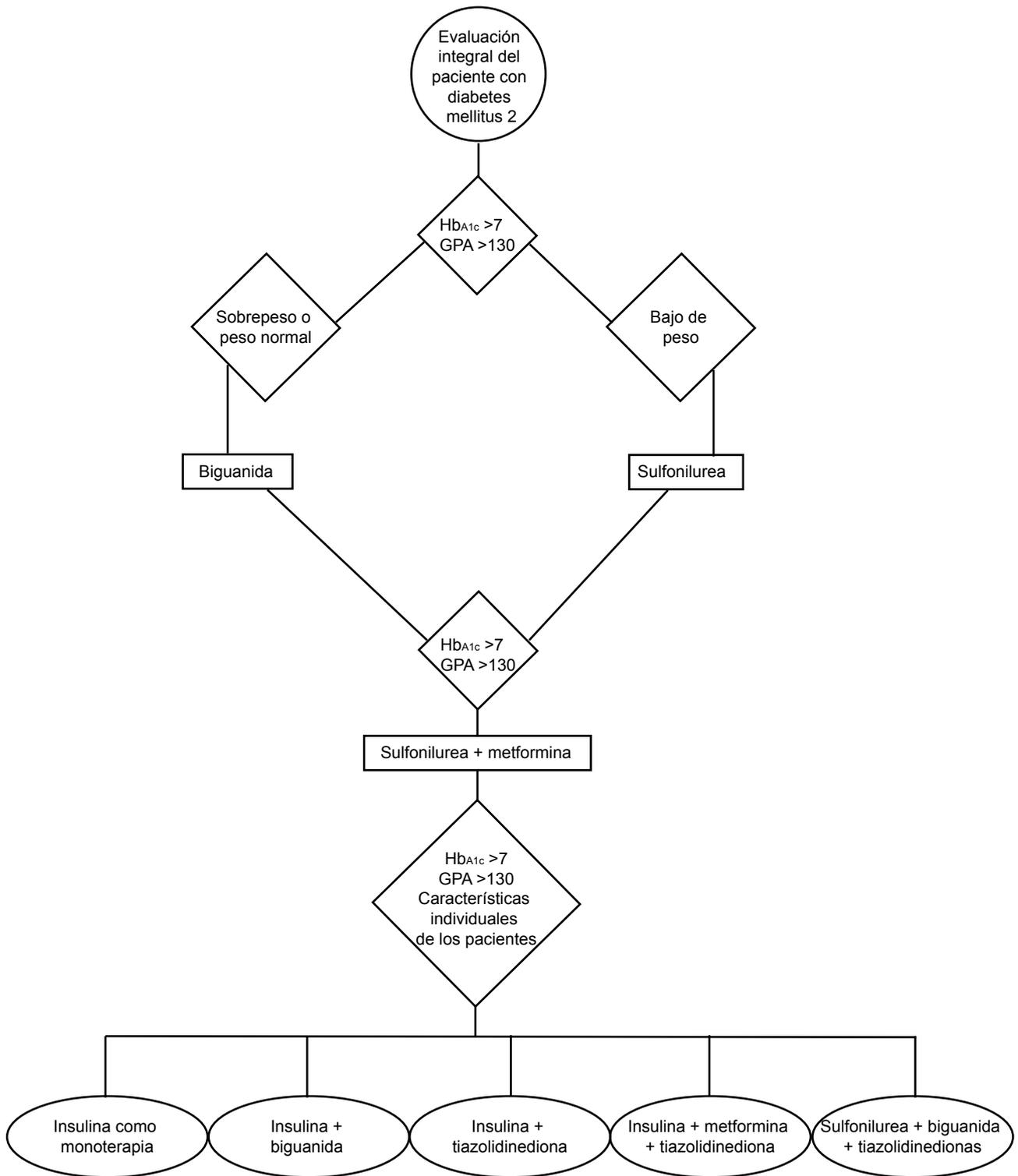


Figura 1. Algoritmo para la toma de decisiones en el uso de agentes orales para pacientes con diabetes mellitus 2 (Hb_{A1c}: hemoglobina glucosilada; GPA: glucosa plasmática en ayuno).

de medicamentos o esquemas terapéuticos son habituales.

- La toma de decisiones para iniciar el tratamiento requiere una valoración integral del paciente, es fundamental investigar las medidas antropométricas (índice de masa corporal, índice cintura-cadera, perímetro abdominal), comorbilidades y el nivel socioeconómico.
- El inicio de un hipoglucemiante oral no sustituye ni limita las modificaciones en el estilo de vida (dieta y ejercicio).
- Si el paciente manifiesta descontrol, el ajuste del medicamento debe realizarse lo antes posible.

ELABORACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA GUÍA

Primero se estableció el grupo de participantes, que se constituyó por 40 profesionales de la salud, de los cuales participaron: 11 médicos generales, 10 médicos internistas, cuatro médicos endocrinólogos, un bioquímico clínico, un geriatra y un educador en diabetes. Se les comentaron los objetivos del estudio y se les proporcionó: el documento original propuesto por la Asociación Americana de Diabetes y por la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, un algoritmo simplificado e información bibliográfica general acerca del tratamiento de la diabetes mellitus 2 con agentes

Cuadro 2. Dosis y principales efectos secundarios

<i>Agente</i>	<i>Dosis inicial (mg)</i>	<i>Dosis máxima (mg)</i>	<i>Efectos secundarios más comunes o importantes</i>
Biguanidas			
Metformina	500-850	2,550	Distensión abdominal, diarrea, acidosis láctica
Sulfonilureas			
Glibenclamida	5	20	Hipoglucemia
Glipizida	5	20	Hipoglucemia
Clorpropamida	100	500	Hipoglucemia, retención hídrica e hiponatremia
Glicazida	60	120	Hipoglucemia
Glinidas			
Repaglinida	0.5 con cada alimento	4 con cada alimento	Hipoglucemia
Nateglinida	60 con cada alimento	120 con cada alimento	Hipoglucemia
Tiazolidinedionas			
Rosiglitazona	4	8	Retención hídrica, hepatotoxicidad
Pioglitazona	15	45	Retención hídrica, hepatotoxicidad
Inhibidores de la α-glucosidasa			
Acarbosa	20	100 tres veces al día	Distensión abdominal, diarrea. El uso conjunto con antiácidos disminuye su efecto
Incretinas			
Sitalgliptina (inhibidor de DPP-4)	100	100	Dolor abdominal, diarrea, náusea
Vildagliptina (inhibidor de DPP-4)	50-100	100	Dolor abdominal, diarrea, náusea
Exenatide* (agonista de GLP-1**)	5 μ SC c/12 h	10 μ SC c/12 h	Dolor abdominal, anorexia, náusea, vómito
Pramlintide (análogo de la amilina)	15 μ g SC antes de cada alimento	120 μ g antes de cada alimento	Náusea, vómito, hipoglucemia

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4. * Se utiliza en Estados Unidos desde hace dos años. No se ha autorizado su uso en México. ** Péptido tipo 1 semejante al glucagón.

Cuadro 3. Principales combinaciones de agentes orales con insulina

1. *Metformina-glitazona*. Ambas tienen efecto sobre la resistencia a la insulina. La metformina sobre la resistencia central (aumento en la producción hepática de glucosa) y las glitazonas sobre la resistencia periférica (en el músculo). Esta combinación genera poco aumento de peso y es de gran utilidad en pacientes con obesidad o sobrepeso.
2. *Metformina-glinida*. Podría ser alternativa de la asociación de elección (metformina-sulfonilurea) en pacientes que tienen riesgo de hipoglucemia (ancianos, desnutridos, comidas irregulares) o en aquellos con hiperglucemia posprandial.
3. *Metformina-inhibidor de DDP-4*. Se utilizaría en pacientes con obesidad-sobrepeso y que tengan falla con el tratamiento con metformina. Esta combinación tiene la ventaja de que mejora la secreción de insulina y disminuye la producción de glucagón. Es posible que a largo plazo se proteja la función de la célula β .
4. *Sulfonilurea-inhibidor de α -glucosidasa intestinal*. Se recomienda en pacientes que reciben sulfonilurea, que tienen intolerancia o contraindicación para metformina y que tienen hiperglucemia posprandial.
5. *Sulfonilurea-glitazona*. Se indica en pacientes con obesidad y sobrepeso, y en los que no toleran o se contraindica la metformina. Con esta asociación suele haber incremento de peso y de colesterol.
6. *Glinida-glitazona*. Se ha investigado poco y no existen estudios que apoyen su prescripción, pero podría utilizarse en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.
7. *Metformina-sulfonilurea-glitazona*. Es la combinación que más se utiliza y una alternativa para uso temporal en pacientes que no aceptan el tratamiento con insulina.
8. *Metformina-insulina*. Es la de primera elección en pacientes que no se controlan con monoterapia ni con combinación de agentes orales. Esta combinación mantiene estabilidad en el peso, a diferencia del aumento observado en los que reciben sólo insulina.
9. *Glitazona-insulina*. Es útil en pacientes con obesidad o sobrepeso en los que la metformina no se tolera o está contraindicada.
10. *Sulfonilurea-insulina*. Permite disminuir la dosis de insulina y se obtiene mejor control que con la insulina sola. Su efecto benéfico es temporal, ya que a largo plazo (más de un año) generalmente hay falla terapéutica.
11. *Inhibidor de α -glucosidasa-insulina*. Podría utilizarse en pacientes con hiperglucemia posprandial y que no aceptan la aplicación preprandial de insulina (insulina de acción rápida o análogos de insulina).
12. *Insulina-glinida*. Tiene efecto semejante al de sulfonilurea-insulina. Es poco prescrita, sería útil en pacientes que reciben dosis altas de insulina, que cursan con hiperglucemia y que no aceptan la insulina preprandial.

orales. Posteriormente se formaron mesas de discusión y se contestó individualmente un cuestionario de 23 preguntas, dividido en tres partes: la primera exploró la importancia del algoritmo, el planteamiento de las preguntas y su comprensión; la segunda fue sobre el contenido del algoritmo, y la tercera abordó aspectos que no se contemplan pero que debieran agregarse al algoritmo. Las opciones de respuesta se calificaron en escala de Likert con cuatro opciones: 1) totalmente en desacuerdo, 2) en desacuerdo, 3) de acuerdo y 4) totalmente de acuerdo. La puntuación máxima esperada era de 458 y la mínima de 112 puntos.

RESULTADOS

La puntuación total del grupo fue de 384 puntos. Sólo hubo dos respuestas de *en desacuerdo* y 110 respuestas correspondieron a *de acuerdo* y *totalmente de acuerdo*. Se propuso agregar, en la parte inicial del tratamiento, las modificaciones al estilo de vida. Hubo propuestas aisladas para incluir la comorbilidad en el algoritmo,

particularmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal, así como para incorporar los medicamentos con efecto incretina y a los inhibidores de la α -glucosidasa intestinal.

Algoritmo validado (figura 1)**Agentes orales, dosis y efectos adversos (cuadros 1 y 2)****Asociaciones entre agentes orales e insulina**

La terapia combinada se sustenta en que la diabetes mellitus 2 cursa con varias alteraciones fisiopatológicas que, al menos en teoría, no podrían corregirse con un solo fármaco. Otras razones son: su efecto sinérgico sobre las concentraciones de glucemia y que pueden utilizarse dosis bajas de los fármacos.

La selección de una combinación dependerá de las características individuales del paciente (parte final del algoritmo); en el cuadro 3 se listan las principales asociaciones (se incluyen combinaciones con insulina de acción intermedia).

CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS CON NIVEL DE EVIDENCIA*

En el algoritmo se agregaron los cambios al estilo de vida, y en los cuadros las propuestas de inclusión de medicamentos y de comorbilidad. Ténganse en cuenta las siguientes recomendaciones:

- El impacto de las sulfonilureas de segunda generación y de la metformina sobre la glucemia es muy semejante al de los nuevos medicamentos (tiazolidinedionas, glinidas, inhibidores de α -glucosidasa intestinal e incretinas).⁵
- Antes de iniciar el tratamiento con agentes orales debe evaluarse la función renal.
- En caso de haber insuficiencia renal, el único grupo de agentes orales que puede utilizarse con cierta confianza es el de las glinidas preprandiales.
- Las tiazolidinedionas, como monoterapia, requieren dosis altas, lo cual resulta costoso. Se indicarían en casos de hiperglucemia leve a moderada. No se recomienda su administración en casos de edema y se contraindican en insuficiencia cardiaca.
- Los inhibidores de la DPP-4 podrían agregarse a metformina en caso de falla, y como monoterapia podrían ser alternativa a la metformina si hay intolerancia a las biguanidas. La desventaja es su costo y que tienen relativamente poco tiempo de uso.
- No se analizó la hiperglucemia posprandial como problema terapéutico, aunque en los cuadros se comenta respecto de este problema y su tratamiento con agentes orales como glinidas y acarbose.
- El tratamiento con varios agentes orales tiene sustento fisiopatológico y ha demostrado su utilidad en algunos estudios clínicos, el problema en la práctica clínica es el riesgo de efectos secundarios y su alto costo.
- Hay combinaciones poco recomendables como: acarbose-metformina, por sus efectos gastrointes-

tinales secundarios, e insulina-tiazolidinedionas, por la retención hídrica.

- En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el tratamiento con metformina reduce 1 a 2% la hemoglobina glucosilada (nivel de evidencia 1A).^{6,7}
- En pacientes con sobrepeso, el control estricto de la glucosa con metformina se asocia con menor ganancia ponderal e hipoglucemia que el tratamiento con sulfonilureas e insulina (nivel de evidencia 1A).⁸
- Las sulfonilureas disminuyen la Hb_{A1c} entre 1 y 2% (nivel de evidencia 1A).⁹
- Las sulfonilureas disponibles para su uso clínico tienen efecto hipoglucemiante semejante (nivel de evidencia 1A).¹⁰
- Los pacientes delgados con respuesta insulínica disminuida por una carga oral de glucosa, o con anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico al momento del diagnóstico, casi nunca responden a las sulfonilureas (nivel de evidencia 1A).¹¹
- Los pacientes en tratamiento con tiazolidinedionas reducen la hemoglobina glucosilada entre 0.9 y 1.5% (nivel de evidencia 1A).^{12,13}
- Los pacientes en tratamiento con repaglinida reducen la hemoglobina glucosilada entre 1 y 2% (nivel de evidencia 1A).¹⁴
- Los pacientes que reciben repaglinida tienen el mismo riesgo de hipoglucemia que los que reciben sulfonilureas (nivel de evidencia 1A).¹⁵

Este trabajo pretende ser de utilidad para orientar al médico general en la toma de decisiones cuando trata a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. No es sólo un diagrama de flujo, sino que incluye cuadros con información farmacológica adicional, tiene varios esquemas terapéuticos calificados con nivel de evidencia y es una guía sencilla.

Metanálisis recientes cuestionan la seguridad cardiovascular de la rosiglitazona^{16,17} y hay informes del riesgo de fracturas con la administración de pioglitazona y rosiglitazona.¹⁸ Los autores que elaboraron la guía base para este documento recientemente se pronunciaron al respecto y se optó por no modificar la propuesta original.¹⁹

* Se consideró nivel de evidencia 1A para los ensayos clínicos controlados y que estudiaron a un número suficiente de pacientes.

REFERENCIAS

1. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. May/June 2007. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/DMGuidelines2007.pdf> Consultado en julio de 2007.
2. The AGREE Collaboration. Agree Instrument Spanish version. <http://www.agreecollaboration.org>
3. Battista RN, Hodge MJ. Clinical practice guidelines: between science and art. *J Can Med Assoc* 1993;148(3):385-8.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation an adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;49(11):1963-72.
5. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147(6):386-99.
6. Herman LS, Scherstén B, Bitzén PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonilurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994;17(10):1100-9.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 13. Relative efficacy of randomly allocated diet, sulfonylureas, insulin or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310(6972):83-89.
8. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
9. Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, et al. Efficacy, safety and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. The Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care* 1997;20(4):597-606.
10. Sönksen PH, Lowy C, Perkins JR, Lim HS. Non-insulin-dependent diabetes: 10-year outcome in relation to initial response to diet and subsequent sulfonylurea therapy. *Diabetes Care* 1984;7 (Suppl 1):59-66.
11. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997;350(9087):1288-93.
12. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. A randomized double-blind placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(3):176-85.
13. Patel J, Anderson R, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 1999;1(3):165-72.
14. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(11):1897-903.
15. Wolffenbuttel B, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care* 1999;22(3):463-7.
16. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-71.
17. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298(10):1189-95.
18. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3349-54.
19. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(1):173-5.



Postura del Colegio de Medicina Interna de México respecto a la atención del enfermo en estado terminal y la eutanasia

Asisclo de J Villagómez Ortiz

El debate respecto a la eutanasia y la atención del enfermo terminal en los medios de comunicación, y el que la participación de las sociedades o colegios médicos, instituciones de salud y academias, sea menor en tiempo o difusión, mas no en trabajo, nos obliga a manifestar nuestro punto de vista con respecto a este tema que generó polémica en México, como en otros países. Abordar estos temas que son de interés colectivo es una necesidad y una obligación, como ciudadanos y como agrupación médica.

OBJETIVO

Esta declaración de posición tiene como propósito exponer el punto de vista del Colegio de Medicina Interna de México con respecto a la atención del enfermo en estado terminal y la eutanasia.

DEFINICIONES

Enfermedad terminal

Es una enfermedad progresiva cuyos efectos no pueden revertirse con el tratamiento, por lo que provocará la muerte a corto plazo. Forma parte del proceso evolutivo de enfermedades crónicas o agudas graves.

Coordinador: Asisclo de J. Villagómez Ortiz
Grupo de trabajo: Ernesto Alcantar Luna, Raul Ariza Andraca, Alfredo Cabrera Rayo, Guadalupe Castro Martínez, Víctor Huggo Córdova Pluma, José Halabe Cherem, Heriberto Martínez Camacho, Eloy Medina Ruiz, Raquel Méndez Reyes, Carlos Lenin Pliego Reyes, Gabriela Liceaga Cravioto, Manuel Ramiro Hernández, Alberto Rubio Guerra, Bernardo Tanur Tatz, Germán Vargas Ayala.

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

Cuidados paliativos

Son los que no adelantan ni retrasan la muerte, sino que constituyen un verdadero sistema de apoyo para el paciente y su familia. Tienen como función mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias al afrontar problemas relacionados con la enfermedad terminal, mediante la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana, la valoración impecable, el tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales.

La ausencia de apropiado cuidado paliativo y adecuada atención de un enfermo al final de la vida debería considerarse un error médico.

Apoderado legal o subrogado

Es la persona legalmente responsable de dar el consentimiento válido del inicio de un tratamiento o de limitarlo. La decisión de elegir a esta persona será de acuerdo con la legislación. Cuando se trata de pacientes mentalmente incapacitados para decidir, la elección debe apoyarse en el principio de subrogación para proteger los derechos de autodeterminación y el bienestar del afectado directamente.

Las decisiones de sustitución o subrogación se dan cuando el individuo no es competente para actuar en forma autónoma, debe existir alguien que actúe como intérprete de lo que el enfermo habría decidido de encontrarse en condiciones de hacerlo.

Voluntad anticipada

La voluntad anticipada o testamento vital es un documento en el que un individuo competente expresa su voluntad respecto a las atenciones médicas que desea recibir en caso de padecer una enfermedad irreversible o terminal que pueda llevarlo a un estado que le impida expresarse por sí mismo.

Consentimiento informado

Es el proceso de información que debe recibir un paciente antes de dar su consentimiento a cualquier procedimiento diagnóstico o terapéutico.

Limitación del esfuerzo terapéutico

El rechazo a medios desproporcionados no es condenable. Es una forma de aceptar nuestra condición humana al suprimir los métodos que ya no ofrecen los resultados esperados. Es decir, cuando los beneficios que pueden obtenerse no compensan los esfuerzos realizados.

Encarnizamiento u obstinación terapéutica

Es someter a un paciente con pocas o nulas posibilidades de recuperación o de regreso a una vida cercana a la normalidad, a procedimientos diagnósticos o terapéuticos extraordinarios, dolorosos, costosos y que no le benefician realmente, pero le provocan sufrimiento innecesario, es el caso de la asistencia con ventilación mecánica, el uso de aminas vasoactivas, las intervenciones quirúrgicas, las maniobras de reanimación cardiopulmonar, etc.

Eutanasia

Es el acortamiento voluntario de la vida de quien padece una enfermedad incurable para terminar con su sufrimiento. Hay distintos tipos:

- *Activa*: consiste en hacer algo para quitar la vida, como una inyección letal.
- *Pasiva*: es provocar la muerte intencionalmente por una omisión, significaría morir humanamente, la omisión puede ser dolosa, es decir, con el propósito de hacer daño, mala fe o mala voluntad; culposa: por descuido, imprudencia o impericia, y juiciosa: que es razonable, no hay ningún mal en la omisión.
- *Voluntaria*: es cuando la persona en cuestión solicita que se le realice.
- *No voluntaria*: es cuando la persona no lo pide, ni da su consentimiento.
- *Involuntaria*: es cuando la persona expresó rechazo a tal medida.
- *Ortotanasia*: el término proviene del griego *orthos*, recto y *thanatos*, muerte. Tiende a conocer y respetar el momento natural de la muerte de cada hombre y sus concretas circunstancias, sin

querer adelantarlo para no incidir en la eutanasia reprobable, ni tampoco prolongar artificialmente la vida con medios improporcionados para caer en el extremo, en distanasia.

- *Distanasia*: etimológicamente proviene de *dis*, difícil y *thanatos*, muerte. Es la práctica que tiende a alejar lo más posible la muerte, al prolongar la vida de un enfermo, anciano o moribundo, ya desahuciados, sin esperanza de recuperación y con el uso de medios extraordinarios. Es incorrecta y éticamente inaceptable.

Elementos esenciales

Para que exista la eutanasia deben reunirse los elementos que se mencionan a continuación, ya que de no existir se hablaría de otra situación, como homicidio, suicidio asistido, etc., la eutanasia involuntaria y la no voluntaria se consideran homicidio:

- Debe tratarse de un enfermo agónico, moribundo.
- Debe ser por misericordia, piedad o compasión ante el dolor o sufrimiento.
- Debe haber intención de querer abreviar la vida directamente.
- Debe ser solicitada por el enfermo.

Suicidio asistido

Es cualquier tipo de ayuda para que un individuo termine con su propia vida.

No es eutanasia

Evitar un tratamiento que no beneficiará al paciente, retirar un tratamiento que no resultó o no quiso el enfermo, dar analgésicos para eliminar el dolor cuando el fin primario es eliminar éste y no causar la muerte del individuo.

Riesgos de la eutanasia

- Podría aumentar el número de eliminaciones a débiles y personas incapacitadas, asimismo, aumentarían las presiones sobre el ejecutor del acto por parte de la familia.
- Los mismos ejecutores podrían ser tomados como verdugos, lo que en una sociedad como la mexicana puede implicar pérdida de confianza en la persona tratante.

- Podría aumentar el número de homicidios que simulan eutanasia, con el propósito de cobrar herencias.
- Se puede perder la esperanza de vivir. Si como viejos las personas son dejadas de lado o aisladas en asilos, como enfermos pueden ser eliminados fácilmente.
- Podría aplicarse para obtener órganos, es decir, con otros intereses de por medio.
- La decisión que conlleve al acto, es totalmente irreversible.

Morir con dignidad

Sin embargo, estamos de acuerdo con que un individuo pueda morir con dignidad, en las siguientes circunstancias:

- Morir sin el estrépito de la tecnología.
- Morir como un acto consciente, de preferencia si así lo quiere el enfermo.
- Morir sin dolor.
- Morir en un entorno digno de un ser humano.
- No morir solo, que haya contacto significativo.
- Morir sin preocupaciones por quienes siguen vivos.
- Morir y aceptar lo que llega como la culminación de la vida.
- Morir con el tratamiento paliativo apropiado.

Los principios bioéticos básicos surgieron de una Comisión del Congreso Norteamericano, que en 1974 analizó los principios éticos básicos que deben seguirse para proteger los derechos de los pacientes sujetos a programas de investigación médica. Este informe, conocido como Belmont, describe tres principios: autonomía, beneficencia y justicia; en 1979 Beuchamp dividió el principio de beneficencia en: beneficencia y no maleficencia.

Principio de autonomía

El informe Belmont define a una persona autónoma como un individuo capaz de deliberar sobre sus propósitos personales y actuar bajo la dirección de esta deliberación. Respetar la autonomía es valorar las opiniones y elecciones y abstenerse de obstruirlas, a menos que éstas produzcan un claro perjuicio a otros.

Principio de beneficencia

Según el reporte Belmont, se refiere a actos de bondad o caridad que van más allá de la obligación estricta, en este documento el término beneficencia se toma en un sentido más fuerte, designa siempre una obligación. Cuando este principio se ejecuta sin tener en cuenta la autonomía del enfermo se cae en el paternalismo médico.

Principio de no maleficencia

Tiene que ver con la obligación de no hacer daño, lo que compromete a actuar para evitar cualquier daño físico, psíquico o moral que el ejercicio de la práctica médica pueda ocasionar al paciente, lo que incluye disminuir los riesgos de toda intervención diagnóstica o terapéutica.

Principio de justicia

Es quizá el más difícil de determinar en el informe Belmont, recalca cómo repartir equitativamente los beneficios de la investigación y las medidas diagnóstico-terapéuticas, el fundamento de este principio es que todos tienen derecho a ser tratados con la misma consideración y respeto por el hecho de ser humanos.

Consentimiento informado

Es un proceso dinámico que busca la interacción entre el médico y el paciente; puede considerarse como una instancia moral antes que jurídica y tiene como propósito garantizar el bien del paciente al basarse en el conocimiento y valor de la vida humana. Con un criterio médico-legal el consentimiento del paciente debe ser informado, lo que exige al médico comunicar de forma comprensible y adecuada, con validez y autenticidad, las opciones de diagnóstico y tratamiento, con los riesgos y beneficios que conlleva cada uno de ellos.

El valor del consentimiento informado radica en destacar la autonomía de la persona, al estimular la toma de decisión de manera racional y libre. El adecuado uso de este derecho ayuda a disminuir la responsabilidad profesional, tanto civil como penal.

Derecho al contacto familiar

Se basa en el respeto al patrón cultural del enfermo, a sus costumbres y creencias. La visita al enfermo debe establecerse de manera que no se vulneren las

expectativas que tienen de ésta tanto el enfermo como sus familiares, ni interfiera con la asistencia médica al enfermo.

Derecho a la confidencialidad

Este derecho es reflejo del respeto a la autonomía del paciente. La confidencialidad hace referencia al uso limitado de la información médica y social que tiene el médico del paciente. La confidencialidad es un derecho que comparte una obligación que no sólo se aplica al agente activo (médico), sino que compete a todos aquellos que, en algún momento, pudieran tener acceso a la información mediante mecanismos directos, indirectos y hasta fortuitos. Esta obligación se basa en los principios de autonomía y no maleficencia.

El respeto a la confidencialidad abarca las comunicaciones verbales y las documentales, que están en el expediente clínico.

La excepción a este derecho se aplica cuando la confidencialidad puede ocasionar daño social, o a personas concretas, como sería el caso de enfermedades infectocontagiosas, que son de reporte obligatorio.

Derecho al apoyo moral

En esta época donde la tecnología despersonaliza y deshumaniza la práctica médica, el paciente tiene derecho a que se le dedique tiempo suficiente para establecer contacto humano y afectivo en un sentido real para ayudarlo a reducir sus miedos y brindarle esperanza.

Derecho a atención óptima

Encuentra su expresión en las normas para una buena práctica clínica, que por lo general están en los reglamentos y leyes donde se incluyen normas éticas, apartados sobre las responsabilidades de los médicos en lo que se refiere a la práctica cotidiana, sobre el tratamiento de la información, de la estadística y la calidad de los datos obtenidos de la investigación médica; todo esto enfocado a brindar atención oportuna y de calidad a los enfermos que lo soliciten.

Funciones del médico en relación con su paciente

- Prevenir la enfermedad
- Preservar la salud
- Evitar el dolor y sufrimiento

- Evitar o aplazar la muerte de manera innecesaria
- Curar cuando le es posible
- Mejorar cuando le es posible
- Consolar cuando no hay más que hacer (siempre).

Funciones que no son del médico

- Prolongar la agonía

Derechos del paciente terminal

- A la salud: apoyo tanatológico para evitar sufrimientos futuros, como dolor, disnea, náusea, etc.
- A la autonomía: decisión de saber qué hacer con el tiempo que le queda de vida
- A la información: claridad en cuanto al diagnóstico
- A la verdad: conocer su diagnóstico, pronóstico y tratamiento
- A la confidencialidad: discreción en cuanto al diagnóstico, etc.
- A la libertad: de estar donde el enfermo quiera y con quien quiera
- A la intimidad: respeto a sus espacios
- A un trato digno: no ser discriminado
- A la atención médica posible: la mejor calidad y calidez
- A recibir apoyo espiritual de acuerdo con sus creencias
- A ser escuchado

Limitación del esfuerzo terapéutico

Al hablar de limitación del esfuerzo terapéutico deben interrelacionarse tres conceptos: respeto, equidad y bienestar, desde una postura ética principalista que buscará valorar las preferencias del paciente, las indicaciones médicas, la calidad de vida asumible y los factores socioeconómicos.

El debate que surge con este planteamiento es si deben existir límites en la terapéutica, y si hay un momento en el que el proceso de muerte es irreversible y debe limitarse entonces la terapéutica y dejar que la vida concluya su ciclo de manera natural.

Es conveniente aclarar que la limitación del esfuerzo terapéutico no es igual ni se relaciona con la restricción de recursos, que deriva del incremento del

costo de la atención médica; éste es un problema de carácter político y la obligación del médico quedará limitada a intentar obtener el mejor rendimiento de los recursos con que cuenta.

La limitación del esfuerzo terapéutico tampoco se relaciona con conductas eutanásicas, ya que no es la aplicación de una medida de carácter letal a un paciente terminal e irrecuperable solicitada por el enfermo para terminar con su vida.

La limitación del esfuerzo terapéutico tampoco violenta los cuatro principios bioéticos básicos, debido a que:

- a. El otorgamiento de recursos limitados a pacientes sin expectativas reales de recuperación que afecta a otros pacientes más necesitados que ellos va contra el principio de justicia.
- b. El mantenimiento de funciones vitales no siempre es el mayor bien para el enfermo, ya que sólo es aceptable someterlo a estas medidas si la relación riesgo-beneficio le es favorable, de acuerdo con el principio de beneficencia.
- c. El mantenimiento artificial de funciones vitales sin expectativas razonables de recuperación puede prolongar el sufrimiento del enfermo y su familia. Esta actitud vulnera el principio de no maleficencia.
- d. La valoración de los factores enunciados debe definirse por el propio paciente, para respetar así el principio de autonomía.

Así, desde el punto de vista ético el respeto a la autonomía es el principal motivo de las decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico, la dificultad de aplicar estrictamente esta directriz en el enfermo en estado crítico se justifica por la aplicación del consentimiento informado y las decisiones de sustitución o subrogación.

Aspectos culturales y religiosos en la toma de decisiones

Es prioritario reconocer la diversidad cultural y religiosa en el enfermo en etapa terminal y para ello es necesario considerar:

- El momento y el lugar apropiados para la muerte del enfermo.

- Mantener una comunicación cercana referente al diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento.
- Tomar en cuenta lo que piensa respecto al alivio del dolor y otros síntomas, la toma de decisiones, etc. (algunas creencias religiosas no consideran apropiado eliminar el sufrimiento y deben respetarse).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La obligación primordial del médico es respetar la dignidad del ser humano.
2. El enfermo competente debe tener el derecho a rechazar cualquier tratamiento médico.
3. Siempre que sea necesario, deben brindarse cuidados paliativos a los enfermos en la etapa final de la vida.
4. La decisión de limitar el esfuerzo terapéutico debe tomarla el equipo multidisciplinario que atiende al enfermo, al considerar que no hay nada más que brindarle, y la voluntad del enfermo.
5. No se aprueba el suicidio asistido.
6. Se recomienda la aprobación de voluntades anticipadas y que se legisle al respecto.
7. En relación con la eutanasia, se considera conveniente realizar un análisis profundo y un debate prudente y bien sustentado entre las diversas agrupaciones médicas, jurídicas y academias del país. Por el momento no se considera conveniente ni prioritario legislar su autorización.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Asociación Médica Mundial. Declaración de la XXIX Asamblea. Madrid, octubre de 1987.
2. Trevijano M. ¿Qué es la bioética? Salamanca: Ediciones Sígueme, 1998.
3. Gómez R. Bioética y medicina intensiva. Barcelona: Edika Med, 1998.
4. Keown J. La eutanasia examinada: perspectivas éticas, clínicas y legales. México: Fondo de Cultura Económica, 2004.
5. Gracia D. Fundamentos de bioética. EUDEMA Universidad, 1998.
6. Beuchamp TL. Ética médica. Las responsabilidades morales de los médicos. Barcelona: Labor, 1997.
7. Declaración sobre la eutanasia. Universidad de Navarra, 2002.

- www.unav.es/cdb/
8. Zussman R. Intensive care: Medical ethics and the medical profession. Chicago: The University of Chicago Press, 1992.
 9. Belmont Report, en Ensayos Clínicos en España (1982-1988), Ministerio de Sanidad y Consumo (monografía Técnica #17), 1990.
 10. Engelhardt HT. Los fundamentos de la bioética. Barcelona: Paidós Básica, 1995.
 11. SECPAL. Guía de Cuidados Paliativos. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. www.secpal.com
 12. Anteproyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-011-SSA3-2006, Criterios para la atención de enfermos en fase terminal a través de cuidados paliativos.
 13. Tanur B. Dolor no comprendido.

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. Cipriano Colima Marín
Secretario de Admisión y Filiales
Colegio de Medicina Interna de México

Leiomioma renal gigante benigno en una paciente inmunocompetente

Eduardo Fernández Campuzano,* María Elena Hernández Bribiesca,* María Gómez-Palacio Schjetnan,* Rubén Drijanski Morgenstern,* Rafael Padilla Longoria,** José Luis Criales Cortés***

RESUMEN

El leiomioma es una tumoración del músculo liso que se manifiesta en pocas ocasiones en el riñón. Se comunica un caso de leiomioma renal gigante en una mujer de 39 años de edad. La paciente acudió a valoración por padecer dolor abdominal. Se le realizó nefrectomía radical.

Palabras clave: leiomioma renal, tumor de músculo liso, neoplasias renales.

ABSTRACT

Leiomyoma is a smooth muscle tumor with very few cases reported on the kidney. The present is a case of a giant renal leiomyoma in a 39-year-old female patient who came for evaluation of abdominal pain and who was managed by radical nephrectomy.

Key words: renal leiomyoma, smooth-muscle tumor, renal neoplasia.

Las tumoraciones renales pueden tener su origen en diversos tejidos, como la corteza (oncocitoma, adenoma), los tejidos derivados del mesénquima, el parénquima o la cápsula. La diferenciación entre tumoraciones benignas y malignas suele ser difícil y las neoplasias con comportamiento benigno pueden tener implicaciones clínicas (dolor o hemorragias) cuando alcanzan gran tamaño.¹

Entre las tumoraciones renales benignas más frecuentes se encuentran los quistes renales simples (70%), los adenomas renales corticales (7-23%), los oncocitomas (3-7%), los adenomas metanéfricos (5%), los angiomiolipomas (1-5%), los nefromas multiloculados quísticos y los leiomiomas (< 1-5%).^{1,2}

Aquí se comunica uno de los pocos leiomiomas renales reportados en la bibliografía. Es uno de los

todavía menos frecuentes casos de neoplasia de grandes dimensiones.

INFORME DEL CASO

Una mujer de 39 años de edad, originaria y residente de Querétaro, comenzó a padecer dolor abdominal en el epigastrio, de tipo cólico y con intensidad 8/10, además de náusea y vómito de aspecto gastrobiliar, siete días antes de su internamiento. Dos meses antes, había manifestado astenia y adinamia que se exacerbó en la última semana. Acudió con un médico de su localidad, quien le solicitó un ultrasonido abdominal que evidenció una masa abdominal. La paciente decidió, entonces, acudir a consulta externa para su estudio y tratamiento.

Entre sus antecedentes destacó el hecho de que un tío materno tuvo un diagnóstico de cáncer de esófago y su padre padeció diabetes mellitus. En los datos ginecoobstétricos, la paciente tuvo la menarquia a los 15 años, con fecha de última menstruación 21 días previos al internamiento; sus ciclos menstruales eran regulares (de 28 x 3) y la última citología cervical, efectuada tres años antes del ingreso, reportó todo normal. La paciente era eumenorreica, había tenido tres embarazos, dos partos y una cesárea ocho años

* Medicina interna.

** Cirugía oncológica. American British Cowdray Medical Center IAP.

*** Radiología. Grupo CT Scanner del Sur.

Correspondencia: Dr. Eduardo Fernández Campuzano. Playa Mocambo 501, colonia Militar Marte, CP 08830, México, DF. Tels.: 5634-2259 y 044 55 5419-3828, fax: 5633-2986.

E-mail: fecamped@yahoo.com

Recibido: junio, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

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

antes del ingreso. Declaró haber sido fumadora durante la juventud (consumo de tres cigarrillos al día) y tener convivencia doméstica con canarios y un perro. Negó viajes recientes. Dijo tener una alimentación sin restricciones, con adecuada calidad y cantidad hasta las semanas recientes. Era sedentaria. No refirió antecedentes médicos, alérgicos, traumáticos o transfusionales.

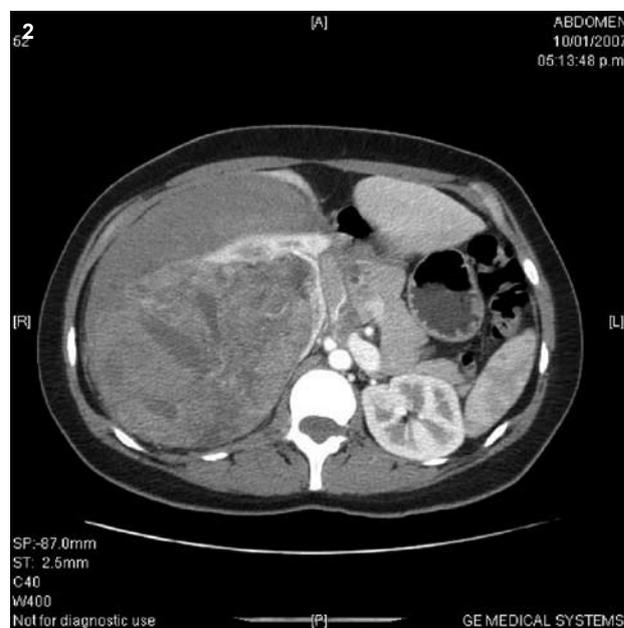
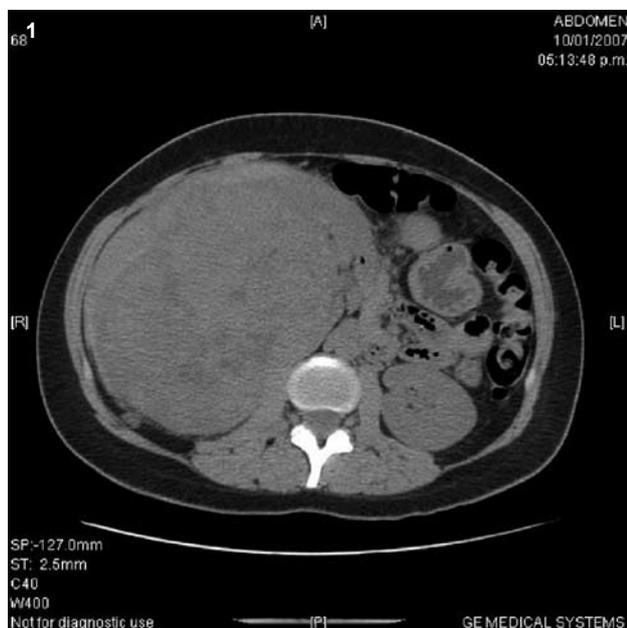
Tenía una tensión arterial de 110/70, frecuencia cardiaca de 110/min, frecuencia respiratoria de 18/min, temperatura de 38 °C. Mostraba palidez de tegumentos. En los pulmones se encontró un murmullo vesicular sin fenómenos agregados. Los ruidos cardiacos se percibieron rítmicos con una adecuada intensidad, tono y frecuencia de 110/min. En el abdomen sentía un dolor difuso a la palpación, con predominio en los cuadrantes derechos. Había un rebote positivo en el hipocondrio derecho. Se palpó una masa de aproximadamente 20 cm de diámetro en el hipocondrio y el flanco derechos. Giordano derecho positivo. El tacto rectal reportó normalidad. En las extremidades había adecuado estado neurovascular. No se percibieron adenomegalias.

La radiografía de tórax reportó todo normal y el electrocardiograma no mostró alteraciones. Una

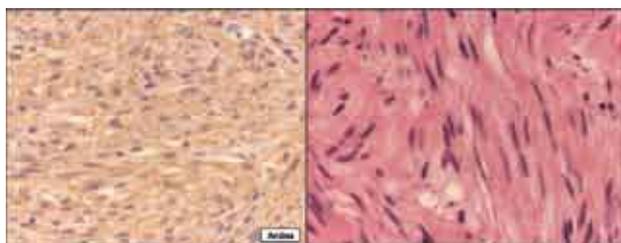
tomografía axial computada de abdomen evidenció una masa a expensas del riñón derecho, de aproximadamente 11 x 17 cm, con densidades de 16 a 42 unidades Hounsfield (UH) en su parte central, mismas que tenían una captación de 63 a 74 UH en la porción perirrenal. En este estudio se encontró un incremento discreto del tamaño de los ganglios linfáticos en la porción anterior a la aorta, así como en los adyacentes a la arteria iliaca primitiva derecha. Se descubrió líquido libre en el fondo del saco posterior (figuras 1 y 2).

Los exámenes de laboratorio reportaron una hemoglobina de 10.8 mg/dL, con hematócrito de 32.5%, leucocitos de $12.6 \times 10^3/\mu\text{L}$, con 78% de neutrófilos y 12% de linfocitos. La velocidad de sedimentación globular fue de 35 milímetros por segundo; la concentración de sodio fue de 139 mEq, el potasio de 4 mEq, calcio de 9.3, fósforo de 3.7, glucosa de 105 mg/dL, creatinina de 0.7 mg/dL y nitrógeno ureico en sangre de 2.7 mg/dL. Las pruebas de función tiroidea, el perfil de lípidos, el coagulograma y las pruebas de función hepática reportaron datos normales.

En el examen general de orina se encontraron eritrocitos (10-15 por campo) y leucocitos (25-35 por campo) con nitritos negativos.



Figuras 1 y 2. Fondo del saco posterior.



Anticuerpo	Resultado
Actina	Positivo en células neoplásicas
HMB-45	Negativo
CD117	Negativo
CD34	Negativo
CD10	Negativo
S-100	Negativo

Figuras 3 y 4. Aspecto de la glándula suprarrenal.

Se realizó una laparotomía para resecar la tumoración mediante nefrectomía derecha. El sangrado durante el procedimiento fue de 1,500 cc, por lo cual se transfundieron cinco paquetes globulares durante el perioperatorio.

En el posoperatorio inmediato la paciente fue trasladada a la unidad de terapia intensiva para su vigilancia. Se le prescribieron soluciones cristaloides altas y dopamina a dos gammas. La paciente tuvo parámetros hemodinámicos y uresis adecuados. Se le aplicaron analgésicos combinados y se dio cobertura antimicrobiana con ceftriaxona.

El diagnóstico histológico determinó que la neoplasia era un leiomioma renal de 21.1 x 17 cm, con necrosis y coagulación segmentaria, cavitación y hemorragia reciente, además de hematoma subcap-

sular. Había trombosis reciente multifocal y focos microscópicos de supuración sin neoplasia en los bordes quirúrgicos. En el aspecto histológico, no se encontró actividad mitótica ni atipia, tampoco invasión vascular. La glándula suprarrenal no mostró datos de malignidad (figuras 3 y 4).

DISCUSIÓN

El leiomioma es una tumoración de músculo liso muy rara en el riñón, con menos de 100 casos reportados en pacientes inmunocompetentes. Se le ha asociado con el virus Epstein Barr en pacientes inmunocomprometidos.³ La incidencia de los leiomiomas renales en las autopsias es hasta de 5.2%, pero estos tumores tienen escasas manifestaciones clínicas.^{3,4}

Existen dos tipos de leiomiomas renales: las neoplasias múltiples pequeñas (generalmente menores a 2 cm) que surgen de las regiones corticales o subcorticales, y otro subtipo con tumoraciones grandes y únicas. De los 30 leiomiomas renales reportados hasta 1990, el tamaño promedio fue de 12.3 cm, siendo de 57 cm el de mayor tamaño.^{1,3}

Los leiomiomas renales clínicamente significativos ocurren más frecuentemente en mujeres blancas (66 a 77%) y son más frecuentes entre la segunda y la quinta décadas de la vida. No hay diferencia en la manifestación en uno u otro riñón.

Las lesiones pueden ser sólidas, quísticas o mixtas; pueden ser hipo o hipervascularizadas y tener calcificaciones (20%). En 74% de los casos afectan el polo inferior renal y en 17% pueden tener hemorragias. Desde el punto de vista histológico, estas tumoraciones se distinguen por fascículos de músculo liso que carecen de pleomorfismos, figuras mitóticas o hiperchromatismo y que tiñen de forma positiva para desmina y caldesmona (marcadores de músculo liso).^{2,4}

En el aspecto ultrasonográfico, los leiomiomas se manifiestan comúnmente como lesiones hipocoi-cas sólidas, pero no es posible, con los métodos actuales de imagen, diferenciarlos fácilmente de las neoplasias con comportamiento maligno.^{4,7} Debido a esto, el diagnóstico preoperatorio no es fácil y el tratamiento es, generalmente, la nefrectomía radical.⁶⁻⁹

CONCLUSIONES

El leiomioma es una rara tumoración de músculo liso en el riñón, con muy pocos casos reportados en la bibliografía. El presente caso tiene importancia porque, si bien este tipo de tumoraciones es poco frecuente, es todavía más raro descubrirlo sin mayores implicaciones clínicas a pesar de sus dimensiones.

REFERENCIAS

1. Walsh PC. Campbell's urology. 8th ed. New York: Saunders-Elsevier, 2002;pp:2672-722.
2. Romero FR, Kohanim S, Lima G, Permpongkosol S. Leiomyomas of the kidney: emphasis on conservative diagnosis and treatment. *Urology* 2005;66:1319e1-1319e3.
3. Dionne JM, Carter JE, Douglas M, MacNeily AE, et al. Renal leiomyoma associated with Epstein-Barr virus in a pediatric transplant patient. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;46:351-5.
4. Sameer Rege A, Madiwale C, Omprakash R. Giant leiomyoma of the renal capsule presenting with hematuria: a case report and review. *The Internet Journal of Urology* 2004;2(1).
5. Paspulati RM, Bhatt S. Sonography in benign and malignant renal masses. *Radiol Clin North Am* 2006;44(6):787-803.
6. Gómez Pérez L. Leiomioma de pelvis renal. *Actas Urol Esp* 2006;30(6):641-3.
7. Mak CW. Renal capsular leiomyoma: report of a case with unusual CT appearance. *Acta Radiol* 2006;47(7):752-4.
8. García A. Leiomioma renal: reporte de caso. *Arch Esp Urol* 2006;59(1):81-4.
9. Nagar AM, Raut AA, Narlawar RS. Giant renal capsular leiomyoma: study of two cases. *Br J Radiol* 2004;77(923):957-8.



Parálisis periódica familiar. Comunicación de un caso y análisis de la bibliografía

José Ramón Montejano Rodríguez,* Georgina Almaguer Vargas,* Karla Samperio Hernández,** Rocío Olguín Aguilar,** Gerardo G Arrellano Piña,*** José A Morales González*

RESUMEN

La parálisis periódica hipopotasémica es una enfermedad congénita poco común que manifiesta función tiroidea normal y concentraciones sanguíneas de potasio muy bajas durante los episodios de debilidad. Es una afección hereditaria resultado de una mutación genética. En la mayoría de los casos se hereda como un trastorno autosómico dominante (sólo uno de los padres trasmite el gen). Dos mutaciones explican la enfermedad: la del gen del canal de calcio CACNA1S y la del gen del canal de sodio SCN4A. Lo anterior afecta la función de los canales de potasio, llevando a una hipocalemia extracelular que produce despolarización con parálisis. Los factores desencadenantes son el ejercicio, el consumo de carbohidratos, el frío y el estrés, entre otros, y las pruebas de provocación clínica se realizan con insulina, glucosa y ejercicio. Los efectos de la enfermedad se pueden prevenir evitando estos factores y el tratamiento se basa en acetazolamida. El trastorno se manifiesta en aproximadamente una de cada 100 mil personas; afecta con mayor frecuencia a los hombres que a las mujeres y puede incluir síntomas más graves. Es poco común en personas latinas, por lo que consideramos importante la comunicación del siguiente caso.

Palabras clave: parálisis periódica familiar, hipopotasemia.

ABSTRACT

Hypokalemic periodic paralysis is a rare congenital disease. It's characterized by a normal thyroid function and very low potassium blood levels during the acute attacks of weakness. People who suffer from this disease are born with it as an inherited affection or it occurs as a result of a genetic mutation. In most of the cases, it is inherited as an autosomal dominant disorder (this gene can be transmitted by only one of the parents). Two mutations explain the presence of this disease –a gene mutation of the calcium channel CACNA1S and a gene mutation of the sodium channel SCN4A. This leads to a bad function of the potassium channels, which causes an extra cellular hypokalemia and a depolarization. It is caused by several factors such as exercising, consumption of carbohydrates, cold weather, and stress. Clinic tests consist on insulin and carbohydrate administration and exercise. This disease could be prevented avoiding these factors and it responds to a correct treatment with acetazolamid. Hypokalemic periodic paralysis presents in 1 of each 100,000; in addition it affects more frequently males than females with a higher severity. It is a rare condition between Latin populations, that's why we considered very important to present the following case.

Key words: hypokalemic periodic paralysis, hypopotassemia.

Se trata de un paciente masculino de 40 años de edad procedente del servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel de la ciudad de México con diagnóstico

de hipocalemia en estudio, síndrome de Bartter e hipertiroidismo. Tenía los siguientes antecedentes de importancia: *a)* heredo-familiares: positivos para diabetes mellitus e hipertensión arterial; *b)* personales patológicos: negó enfermedades crónico-degenerativas, alérgicas y transfusionales; no había padecido traumatismos; *c)* quirúrgicos: amigdalectomía por amigdalitis recurrente siete años antes del diagnóstico de hipopotasemia; hospitalización nueve años antes, por síndrome de Bartter e hipertiroidismo; recibió tratamiento con tapazol. Su padecimiento actual empezó con disminución de movimientos y de fuerza muscular, así como dolor en los miembros pélvicos y excremento líquido semipastoso. Negó padecer dolor precordial u otros síntomas.

* Área académica de farmacia.

** Área académica de nutrición. Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

*** Director médico. Hospital de Jesús IAP, México, DF.

Correspondencia: Dr. José A Morales González, área académica de farmacia, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Abasolo 600, CP 42000, Pachuca, Hidalgo, México. E-mail: jmorales101@yahoo.com.mx
Recibido: julio, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

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

En la exploración física se le encontró neurológicamente consciente, con 15 puntos en la escala de Glasgow, orientado, con pupilas isocóricas normorrefléxicas. Sus reflejos osteo-tendinosos estaban disminuidos, así como la fuerza muscular (4/5), aunque con la sensibilidad conservada. Su frecuencia cardíaca era de 96/min, con buena intensidad y sin ruidos agregados; los pulsos periféricos eran sincrónicos y homóclotos, con llenado capilar de dos segundos. La frecuencia respiratoria era de 16 por minuto, con automatismo ventilatorio, sin datos de dificultad respiratoria, campos pulmonares bien ventilados, movimientos de amplexión y amplexación simétricos, murmullo vesicular conservado, sin fenómenos agregados.

Un electrocardiograma determinó actividad anormal, destacando el aplanamiento de la onda T (figura 1). En la figura 1B se observa el ECG normal obtenido después de la administración de potasio, 24 horas después del primer estudio. Se nota el desplazamiento normal de la onda T (cabeza de flecha). Ésta corresponde a la repolarización de los ventrículos, donde existe un incremento lento, se estabiliza y tiene un descenso rápido. La radiografía tele de tórax mostró cardiomegalia G-II, traumatismo vascular visible y punta del catéter en vena cava superior. El abdomen estaba plano, ligeramente distendido, blando, deprimible, con

asas intestinales palpables y sin visceromegalias. No había timpanismo y la peristalsis estaba ligeramente disminuida. Los estudios de química sanguínea al ingreso mostraron una concentración de glucosa de 125 mg/dL, urea de 12 mg/dL y ácido úrico de 5.6 mg/dL. Las pruebas de laboratorio de electrolitos séricos mostraron concentraciones de sodio de 135 mEq/L, potasio de 2.2 mEq/L, magnesio de 1.5 mEq/L y calcio de 9 mg/dL.

El paciente se trató con restitución de potasio, con lo cual se obtuvieron buenos resultados porque disminuyó la contractura muscular y se recuperaron la fuerza y el tono muscular, aunque persistieron los reflejos rotulianos disminuidos y un leve dolor en los miembros pélvicos. Otro dato clínico fue la existencia de exoftalmos sin síntomas hipertiroideos. Se determinó el diagnóstico de parálisis periódica familiar.

DISCUSIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El síndrome de parálisis hipocalémica es un grupo heterogéneo de alteraciones que se distinguen clínicamente por hipercalemia y debilidad sistémica aguda.¹ De las parálisis periódicas hipopotasémicas (PPH), las más frecuentes son las que se relacionan con tirotoxicosis (parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica, PPHT). Estos trastornos se observan con

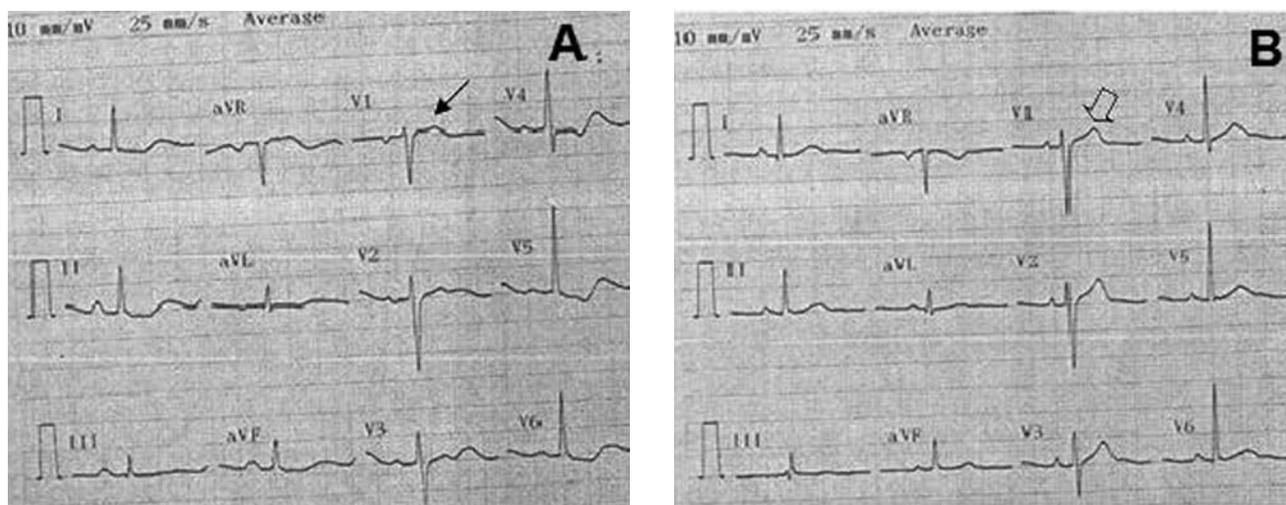


Figura 1. Comparación de ECG del paciente con parálisis periódica familiar hipocalémica. **A)** Se observa ECG anormal, destacando el aplanamiento de la onda T (flecha). **B)** ECG normal que se obtiene después de la administración de potasio, 24 horas después de haberse obtenido el primer ECG. Se nota el desplazamiento normal de la onda T (cabeza de flecha). Ésta corresponde a la repolarización de los ventrículos, donde existe un incremento lento, se estabiliza y tiene un descenso rápido.

mayor frecuencia en grupos étnicos asiáticos. La parálisis periódica hipocalémica familiar es otra variedad, pero su incidencia es menor que la PPHT.¹⁻⁴

La parálisis periódica familiar (PPF), también conocida como síndrome clínico de parálisis periódica familiar hipopotasémica (PPFH) o adinamia periódica hereditaria,^{5,6} es una variante de la parálisis hipocalémica como tal. Es poco común, pero su importancia radica en que no sólo reduce la calidad de vida, sino que puede, incluso, comprometerla. Se trata de una enfermedad de origen genético que se trasmite de modo autosómico dominante. El riesgo de transmisión genética es de 50% y afecta a menos de una de cada 100 mil personas.⁷⁻¹⁰

Recientes estudios en genética molecular demuestran que la PPFH es causada por mutaciones en el gen del canal de calcio CACNA1S (tipo 1, figura 2),¹¹ o en el gen del canal de sodio SCN4A (tipo 2). Otras mutaciones del gen SCN4A son responsables de la parálisis periódica primitiva hipercalemica y de la paramiotonía de Eulenburg. Se ha demostrado que

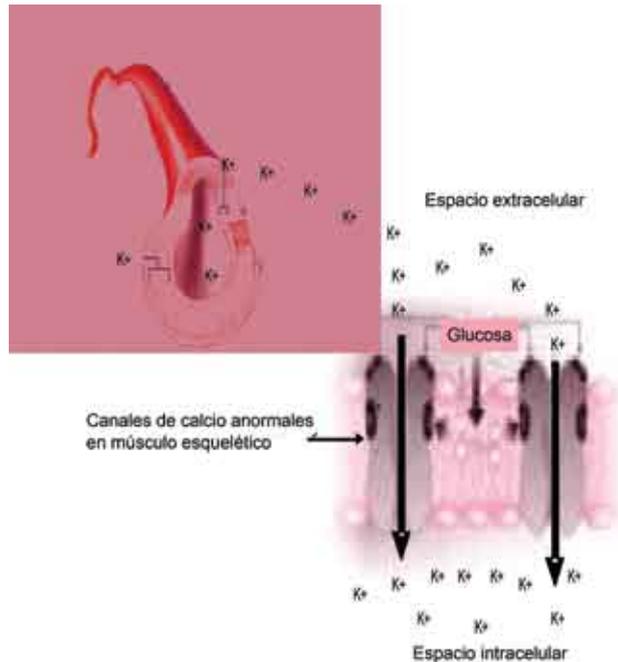


Figura 2. Representación esquemática de la salida de potasio del lecho vascular y su ingreso a la célula de músculo esquelético a través de canales de calcio anormales, existentes en la membrana. El medio interno no se hace menos positivo y la membrana entra en repolarización sostenida.

la mayoría de los pacientes de familias con PPFH tienen mutaciones en el gen CACNA1S localizado en el cromosoma 1q31-32.¹²⁻¹⁴

Este gen codifica la subunidad $\alpha 1$ del canal de voltaje dependiente de calcio tipo L del músculo esquelético, conocido mejor como receptor dihidropiridina (DHP).¹⁵⁻¹⁶

En un estudio sobre mutaciones realizado en 58 pacientes con parálisis periódica hipocalémica, se encontraron mutaciones en 45 participantes. La mutación estaba asociada al canal de calcio en 40 de ellas y en cinco, al canal de sodio. La caracterización de las mutaciones es necesaria para determinar el tratamiento apropiado.¹⁷

Los fenotipos de cada mutación muestran diferencias por sexo y en las características clínicas, incluyendo la respuesta al tratamiento. Datos experimentales sugieren que existen tres mutaciones predominantes en el canal de calcio de dihidropiridina voltaje-sensible 1, uno de ellos en la mutación en arginina 1239 histidina (figura 3).⁸ Se sugiere que

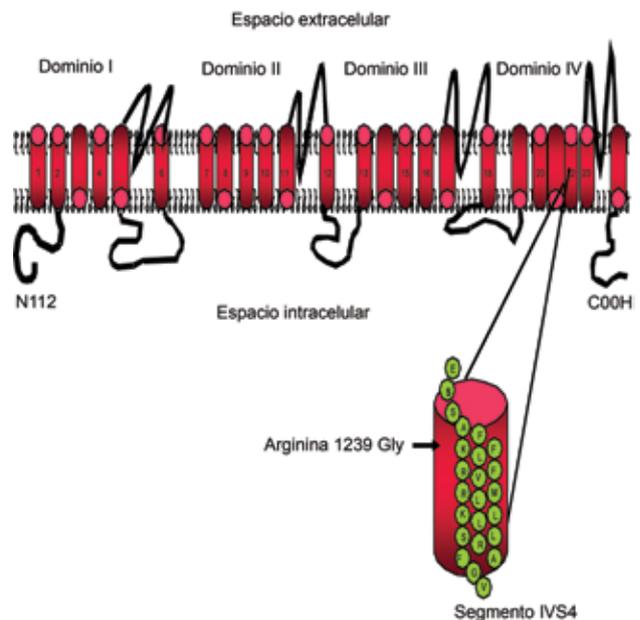


Figura 3. Representación esquemática de la composición de la subunidad $\alpha 1$ del receptor de dihidropiridina (DHP) y cuatro de sus dominios (DI a DIV) conectados por asas intracelulares. La mutación R1239 G sustituye por una glicina neutral a una arginina cargada positivamente localizada en el segmento DIVS4.

no existe diferencia racial con esta mutación del músculo.⁷⁻¹⁷ En algunos casos todavía poco estudiados, el mal funcionamiento del canal de calcio conduce a una entrada masiva de potasio en las células musculares, lo que da lugar a crisis paralíticas.

En fechas recientes se descubrió que una mutación en el gen que codifica el canal de potasio KCNE3 es también responsable de una parálisis periódica hipocalémica. Esta mutación se localiza en el cromosoma 11 (región 11q13-q14).¹⁷

Este síndrome se distingue por ataques esporádicos de debilidad muscular, con hipocalemia concomitante (< 3.5 mEq/L) que afecta principalmente las extremidades. Es una enfermedad que muestra tendencias por sexo y grupo étnico, ya que se manifiesta con mayor frecuencia en el sexo masculino y en personas caucásicas. La edad de inicio de las crisis paralíticas está entre la primera y segunda décadas de la vida; rara vez comienzan después de los 25 años.⁵ La frecuencia de los ataques aumenta entre los 15 y los 35 años, pudiendo mantenerse hasta los 40, edad después de la cual generalmente disminuyen.^{18,19} Existe el reporte de un caso de una paciente cuyo inicio de síntomas fue a los 65 años, edad posterior a la que otros miembros de su familia padecieron la enfermedad.⁷

La patogénesis no se conoce del todo, pero parece que los almacenes de potasio del organismo permanecen inalterados, en tanto que las concentraciones de potasio en el suero disminuyen debido a su salida hacia las células musculares, lo que ocasiona que los músculos no respondan a estímulos eléctricos.²⁰ La parálisis se debe a una despolarización sostenida de membrana, que inactiva los canales de sodio y deja inexcitable a la membrana. Los factores desencadenantes incluyen la ingestión de altas cantidades de carbohidratos o sal, el estrés emocional y el consumo de alcohol.⁶

Las concentraciones de insulina pueden afectar el curso de la enfermedad en algunas personas, debido a que esa hormona aumenta el flujo de potasio hacia las células. En particular, predomina la hipopotasemia de tipo neuromuscular, que afecta con mayor frecuencia los músculos de brazos y piernas, pero ocasionalmente también los músculos oculares o los que participan en la respiración y la deglución, lo cual puede ser mortal. El sistema cardiovascular y el aparato gastrointestinal

también pueden verse afectados. Los signos son los del síndrome de parálisis hipocalémica, e incluyen debilidad sistémica aguda con concentraciones de potasio en suero menores a 3.5 mEq/L durante los ataques. Es posible que aparezca una miopatía con déficit muscular proximal, predominante en la cintura pelviana o, más raramente, un déficit generalizado invalidante. La esperanza de vida es normal.²⁰

El proceso fisiopatológico no está muy claro, ya que puede haber debilidad muscular en la hipocalemia, hipercalémia o normocalémia; también se asocia con paramiotonía generalizada, miotonía congénita y miotonía generalizada. Las diferencias entre parálisis progresiva familiar hipocalémica e hipercalémica se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Diferencias clínicas entre hipo e hipercalémia periódica progresiva familiar*

Parálisis periódica hipocalémica

Aparece en la pubertad

La ingestión de carbohidratos puede inducir o precipitar su manifestación

Manifiesta ausencia de rigidez muscular

Está asociada con anomalías en el cromosoma 1P

Parálisis periódica hipercalémica

Comienza en la infancia

El ayuno prolongado puede inducirla o precipitarla

Implica rigidez muscular

Está asociada con anomalías genéticas en el cromosoma 17q

* Modificado de: Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalemic paralysis. Postgrad Med Fam 1999.

La duración de las crisis paralíticas está entre unas horas y días, y su frecuencia oscila desde un día hasta un año. Se manifiesta durante periodos de reposo o durante el sueño, y no ocurre durante la actividad física vigorosa; sin embargo, el hecho de descansar después de una jornada de ejercicio puede desencadenar los ataques.

En la exploración física se ha encontrado, además de la disminución del poder motor, un decremento o ausencia de reflejos tendinosos. La sensibilidad y el grado de conciencia generalmente no se ven afectados. Es importante destacar que los pacientes permanecen alertas durante los ataques. En un inicio, la fuerza de los músculos entre los ataques es normal, pero el incremento en el número de éstos puede ocasionar, con

el tiempo, debilidad muscular progresiva persistente. Lo más común es que la parálisis se inicie en la raíz de los miembros y progrese hacia las extremidades y los músculos del tronco y la espalda. La gravedad potencial de las crisis se relaciona con problemas en el ritmo cardiaco originados por la hipocalcemia. Es común encontrar anomalías en el electrocardiograma. Los cambios típicos incluyen aplanamiento e inversión de la onda T, aparición de onda U y depresión de la onda ST.²⁰

Algunos casos graves de hipocalcemia pueden conducir a la parálisis total de los músculos respiratorios o parálisis bulbar. Se han reportado muertes por insuficiencia respiratoria y arritmias cardíacas.^{6,20}

Para propósitos diagnósticos, se puede recolectar una muestra de sangre durante la crisis paralítica, para analizar la concentración de los diferentes iones que participan (ionograma sanguíneo). Estas pruebas muestran especialmente un déficit de potasio (hipopotasemia). Es necesario recurrir a un electrocardiograma para descubrir posibles problemas cardíacos. Cuando

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial de debilidad sistémica aguda*

Neurológicos

- Miastenia grave
- Síndrome Lambert-Eaton
- Catalepsia
- Parálisis asociada con narcolepsia
- Esclerosis múltiple
- Ataque isquémico
- Síndrome de hiperventilación

Metabólicos-tóxicos

- Anormalidades electrolíticas
- Porfiria
- Medicación
- Botulismo
- Alcoholismo
- Opiáceos
- Hipoglucemia
- Trastornos endocrinos

Inflamación-infección

- Poliomielitis
- Difteria
- Síndrome de Guillain-Barré
- Polimiositis
- Dermatomiositis
- Miopatía inflamatoria aguda (viral o parasitaria)

* Modificado de: Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalemic paralysis. Postgrad Med Fam 1999.

no hay crisis, las pruebas de provocación pueden poner de manifiesto la hipopotasemia. El médico puede provocar un ataque para ayudar al diagnóstico, reduciendo las concentraciones de potasio a través de la administración de insulina y glucosa.²¹

También es posible, a partir de una muestra de sangre, extraer el ADN de los glóbulos blancos y buscar la anomalía genética causante. Una electromiografía aporta valor diagnóstico al determinar la amplitud del potencial de acción del músculo después de una estimulación eléctrica continua. La biopsia muscular también es útil.^{22,23}

La parálisis hipocalcémica con debilidad sistémica aguda es muy común en las salas de urgencias hospitalarias y requiere de un amplio diagnóstico diferencial respecto de otras enfermedades, como las neurológicas, metabólicas e infecciosas (cuadro 2).²⁴ La hipocalcemia es causada por una gran cantidad de trastornos (cuadro 3).¹² Mientras algunos de estos trastornos se han relacionado con hipocalcemia, otros no guardan relación alguna (cuadro 4).¹²

Las medidas preventivas para disminuir la presentación y frecuencia de las crisis paralíticas tratan de evitar al máximo cualquiera de los factores desencadenantes,

Cuadro 3. Causas de hipocalcemia*

Desplazamiento transcelular de potasio (no deficiencias)

- Parálisis periódica hipocalcémica
- Parálisis periódica tirotóxica
- Envenenamiento por bario
- Exceso de insulina
- Alcalosis

Deficiencia de potasio

Pérdida renal

- Exceso de mineralocorticoides (Aldosteronismo primario o secundario, ingestión de licor, exceso de glucocorticoides)
- Enfermedad tubular renal (leucemia, síndrome de Liddle, antibióticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica)
- Diuréticos

- Deficiencia de magnesio

Pérdidas extrarrenales

- Deficiencia de ingestión
- Diarrea
- Adenoma rectal
- Fístulas
- Ureterosigmoidostomía
- Abuso de laxantes

* Modificado de: Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalemic paralysis. Postgrad Med Fam 1999.

Cuadro 4. Diagnóstico diferencial de parálisis hipocalémica*

Desplazamiento transcelular de potasio (sin deficiencias)
Parálisis periódica hipocalémica (PPH)
Parálisis periódica tirotóxica (TPP)
Envenenamiento por bario
Deficiencia de potasio
Pérdida renal
Síndrome de Sjögren
Médula esponjosa renal
Exposición crónica al tolueno
Síndrome de Fanconi
Hiperaldosteronismo primario
Otros
Pérdidas extrarrenales
Enfermedad celiaca
Gastroenteritis aguda
Síndrome de Guillain-Barre
Síndrome de intestino corto

* Modificado de: Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalemic paralysis. *Postgrad Med Fam* 1999.

así como establecer cambios en la dieta y fomentar el tratamiento racional de los medicamentos para controlar estos padecimientos.²⁵

El tratamiento inicial de la parálisis periódica familiar hipocalémica incluye la administración de potasio por vía oral (0.2-0.4 mmol/kg) cada 15 a 30 minutos, intervalo que dependerá del restablecimiento de la concentración de potasio en suero, la regulación del electroencefalograma y la recuperación del tono muscular.^{6,14} Cuando el paciente se encuentre inhabilitado para deglutir o vomite, se recomienda el tratamiento por vía intravenosa, administrando 20 mmol de cloruro de potasio diluidos en 100 mL de solución salina fisiológica, con vigilancia constante de la concentración de potasio en suero.²⁵

Se debe evitar la adición de glucosa en el diluyente, ya que puede provocar un desplazamiento adicional de potasio del suero hacia el espacio intracelular, lo que disminuye la concentración de potasio en la sangre.²⁶

El tratamiento profiláctico contra los ataques recurrentes incluye una gran variedad de recursos, como la administración de 100 a 200 mg/día de espironolactona y 250 a 275 mg/día de acetazolamida.^{26,27} Esta última inhibe los ataques en la mayoría de los casos, pero el mecanismo por el cual lo hace todavía no

está bien determinado; se cree que puede bloquear el flujo de potasio desde la sangre hacia el interior del músculo estriado esquelético.²⁶⁻²⁹ Paradójicamente, la acetazolamida puede disminuir la concentración de potasio en el suero de algunos pacientes, lo cual hace necesario administrar dosis extras de potasio y evitar las comidas ricas en carbohidratos. El tratamiento a largo plazo con acetazolamida se asocia con cálculos renales, lo que hace obligatoria la vigilancia constante de estos pacientes. En algunos casos no hay respuesta al tratamiento con acetazolamida e incluso se pueden igualar o exacerbar los ataques; en este caso, el uso individual de espironolactona o triamterene da buenos resultados.²⁰

La incidencia de parálisis periódica hipocalémica familiar es muy baja. Los casos se dan en forma aislada en diferentes partes del mundo. June-Bum Klim y colaboradores expusieron el caso de un paciente que tuvo una mutación con sustitución de una arginina por glicina en la posición 1239 del exon 30 del gen del canal de calcio de músculo esquelético; una de las mutaciones más raras encontradas en pacientes con parálisis periódica familiar hipocalémica.⁸

En 2003 se reportó un caso de parálisis periódica hipocalémica en un paciente japonés de 14 años de edad, quien padecía ataques recurrentes de parálisis muscular flácida desde los 12 años.²⁹

Katsumo y su equipo reportaron en 2001 el caso de un varón de 13 años de edad con antecedentes familiares de PPH, quien además de la marcada hipocalemia mostraba hiperuricemia. Las pruebas genéticas determinaron una mutación en el gen del canal de calcio CACNI 1A3, con sustitución de una arginina en la posición 528 por una histidina.²⁸

En 2004 se reportó en Japón otro caso de PPHF en un paciente de 13 años con colapso muscular de las extremidades inferiores tras realizar ejercicio extenuante. El paciente tenía hipocalemia evidente; tras realizarle estudios genéticos, se encontró la misma mutación reportada por Kavamura y colaboradores.³⁰

Ese mismo año se informó el caso de una familia japonesa completa con mutación de la arginina 528-histidina. Dos casos en esa familia tuvieron episodios de parálisis muscular recurrente con dificultad para caminar después del ataque. Se sugiere que no existen

diferencias raciales en este tipo de mutación, y que la debilidad muscular ocurre no sólo después del ataque, sino que también puede anteceder a éste.

En cuanto a la situación actual del problema en nuestro país, en marzo de 1993 el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS, en México, DF, reportó 18 casos de parálisis periódica hipocalémica, cinco de los cuales correspondieron a PPH como tal, cuatro a parálisis periódica hipocalémica tirotóxica y nueve fueron consecuencia de enfermedades esporádicas.³¹

Agradecimiento

Al donativo del PROMEP UAEHGO-PTC-334 (segundo año) y el PAI (55B).

REFERENCIAS

1. Bronderburg VM, Knacksted C, Gobbele R, Graf J, et al. Hypokalemic paralysis with tirotoxicosis. *Nervenartz* 2004;75:1007-11.
2. Lionet A, Basumau J, Azar R. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis in Caucasian male. *Nephrologie* 2004;25:29-32.
3. Vandergheynst F, Vandergheynst A, Lelux A, Ducabu J. Hypokalemic thyrotoxic paralysis: a case report. *Acta Clin Belg* 2002;1:19-22.
4. Tassone H, Moulin A, Henderson SO. The pitfalls of potassium replacement in thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. *Journal of Emergency Medicine* 2003;26(2):157-61.
5. Streeten D, Dalakos T, Fellerman H. Studies on hyperkalemic periodic paralysis. Evidence of changes in plasma Na and Cl and induction of paralysis by adrenal glucocorticoids. *J Clin Inv* 1971;50:142-55.
6. Ezri T, Dotan Z, Vern S. Intravenous regional anesthesia in patients with hypokalemic periodic paralysis. *Harefuah* 2003;142(6):410-2.
7. Decaux O, Poinson Y, Rosenbaum D, Sternberg D, et al. Periodic paralysis discovered in a 65-year-old woman: one case report. *Rev Med Interne* 2003;24:55-58.
8. June BK, Kyung-Yill Lee, Jae -Kyun Hur. A Korean family of hypokalemic periodic paralysis with mutation in a voltage-gated calcium channel (1239G). *J Korean Med Sci* 2005; 20(1):162-5.
9. Biemond A, And A.P Daniels AP. Familial periodic paralysis and its transition into spinal muscular atrophy. *Brain* 1934;57:91.
10. Aitken RSN, Allot NE, Castleden LIM, Walker M. Observations on a case of familial periodic paralysis. *Clin Sci* 2004;3:47-57.
11. Cacciotti A, Morrone A, Domenici R, Donati MA, Zammarchi E. Severe prognosis in a large family whit hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 2003;27:165-9.
12. Fontaine B, Vale Santos J, Jurkat-Rott K, Reboul J, et al. Mapping of the hypokalemic periodic paralysis (Hypo PP) locus to chromosome 1q 31-32 in three European families. *Nat Genet* 1994;6:267-72.
13. Ptacek LJ, Tawill R, Griggs RC, Angel AG, et al. Dihydropyridine receptor mutations hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 1994;77:863-8.
14. Links TP, Ginjaar HB, Vander Hoeven JH. From gene to diseases: hypokalemic periodic paralysis. *Ned Tiidschr Geneesk* 2004;148:1035-8.
15. Venance SL, Cannon SC, Fialho D, Fontaine B, et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2006;129(1):8-17.
16. Fontaine B, Troffater J, Rouleau GA, et al. Different gene loci for hyperkalemic and hypokalemic periodic paralysis. *Neuromuscular Disorder* 1991;1:235-8.
17. Kusumi M, Kumada H, Adachi Y, Nakashima K. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:539-41.
18. Talb H. Periodic paralysis. *Medicine* 1941;20:85-96.
19. Lapie P, Lory P, Fontaine B. Hypokalemic periodic paralysis: an autosomal dominant muscle disorder caused by mutations in a voltage-gated calcium channel. *Neuromuscular disorder* 1997;7:234-40.
20. Sushil K, Ahlawat SK, Anita Sachdev A. Hypokalemic paralysis. *Med F* 1999;75:193-7.
21. Lin SH, Chiu JS, Hsu CW, Chau T. A simple and rapid approach to hypokalemic paralysis. *Am J Emerg Med* 2003;21:487-91.
22. Links TP, Van der Hoeven JH, Ned Tijdchr. Muscle weakness or rigidity due to hereditary ion channel disease. *Geneesk* 2001;145:249-51.
23. Lin SH, Hsu YD, Cheng NL, Kao MC. Skeletal muscle dihydropyridine-sensitive calcium channel (CACNA1S) gene mutations in Chinese patients with hypokalemic periodic paralysis. *Am J Med Sci* 2005;329:66-70.
24. Stedwell RE, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralyses: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation and therapy. *Am J Emerg Med* 1992;10:143-6.
25. Kruse BA, Carlson RW. Rapid correction of hipokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. *Arch Intern Med* 1990;150:613-7.
26. Griggs RC, Resnick J, Engel WK. Intravenous treatment of hypokalemic periodic paralysis. *Arch Neurol* 1983;40:539-40.
27. Griggs RC, Engel WK, Resnick JS. Acetazolamide treatment of hypokalemic paralysis. *Ann Intern Med* 1970;73:39-48.
28. Katsuno M, Ando T, Hakusui S, Yanagi T, Adachi Y, et al. A case of familial hypokalemic periodic paralysis with hyperuricemia during paralytic attack and genetic analysis of the pedigree. *Rinsho Shinkeigaku* 2001;41:397-401.
29. Watanabe M, Hasegawa T, Takeda A, Shiga Y, Hoyama Y. A case of hypokalemic periodic paralyses: utility of exercise test for the assessment of therapeutic efficacy. *No To Shinkei* 2003;55:527-9.
30. Kavamura S, Ikeda Y, Tomita K, Watanave N, Seki K. A family of hypokalemic periodic paralysis with CACNA1S gene mutation showing incomplete penetrance in women. *Internal Med* 2004;43:218-22.
31. Ariza-Andraca CR, Frati-Munari AC, Ceron E, Chavez de los Rios JM, Martinez Mata J. Primary hypokalemic periodic paralysis. Presentation of 18 cases. *Gac Med Méx Mex* 1993;129(2):139-45.



Hemoglobinopatía H: comunicación de un caso identificado en Monterrey, Nuevo León

Guillermo J Ruiz Delgado,* Eduardo Vázquez Garza,* Bertha Ibarra,** F Javier Perea,** David Gómez Almaguer*

RESUMEN

Los síndromes talasémicos hereditarios se distinguen por deficiencias variables en la producción de las cadenas de hemoglobina normal, en nuestro país la talasemia beta es la más frecuente. Existen pocos registros de casos de talasemia alfa. Se comunica el caso de una paciente con talasemia alfa con hemoglobina H en Monterrey, Nuevo León. El estudio molecular de los genes de cadenas alfa identificó el alelo - SEA de talasemia alfa 1. La enfermedad por hemoglobina H es infrecuente en nuestro país, aunque clínicamente es más grave. Cuando aparece se observan precipitados eritrocitarios de Hb H y la Hb A2 en valores disminuidos. El diagnóstico de talasemia debe incluirse como posibilidad diagnóstica en el paciente con microcitosis o hipocromía eritrocítica, con o sin anemia.

Palabras clave: síndromes talasémicos, talasemia alfa y beta, hemoglobina H.

ABSTRACT

Hereditary thalassemic syndromes are characterized by variable deficiencies in the production of normal hemoglobin chains. In Mexico, beta (β) thalassemia is the most frequent. There are few documented cases reported of alpha thalassemias. We present the case of a female patient with a diagnosis of alpha thalassemia with hemoglobin F identified in Monterrey, Nuevo León. The molecular study of the alpha chain genes identified the thalassemia alpha 1 SEA allele. Thalassemia should be considered in patients with microcytosis and hypochromia, with or without anemia.

Key words: thalassemic syndromes, alpha thalassemias, beta (β) thalassemia, hemoglobin H.

Los síndromes talasémicos son trastornos hereditarios de la molécula de la hemoglobina, caracterizados por deficiencias variables en la producción de alguna de las cadenas que la forman, con alteración de la proporción de las hemoglobinas normales.¹ En nuestro país la forma más frecuente es la talasemia beta, en la cual la síntesis de las cadenas beta de la hemoglobina está disminuida.²

La talasemia alfa es mucho menos frecuente en México y tiene grados variables de defectos en la síntesis de las cadenas alfa, lo que determina diversas formas clínicas: el portador silencioso (con un gen afectado), el rasgo de talasemia alfa (con dos genes alfa afectados, - alfa/ o - / -), la hemoglobinopatía H (tres genes alfa afectados, - alfa/ - -) y la hemoglobinopatía Bart's, incompatible con la vida (los cuatro genes alfa están afectados, - - / - -).¹ En nuestro país se han descrito al menos siete familias³⁻⁷ y dos casos independientes,⁸ aún cuando se identificaron varios casos de talasemias alfa.^{4,8} Se comunica un caso de hemoglobinopatía H identificado en Monterrey, Nuevo León.

* Hematología. Hospital Universitario. Universidad Autónoma de Nuevo León.

** División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz-Delgado. Hematología, Hospital Universitario de Nuevo León. Avenida Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: (552) 588-4106. E-mail: grui2@clinicaruiz.com
Recibido: julio, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

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

CASO CLÍNICO

Mujer de 22 años de edad con ancestros orientales (Cantón, China). Se le diagnosticó anemia desde los 14 años de edad; por este motivo acudió al Hospital Universitario de Nuevo León. En la exploración física

se identificaron: palidez de tegumentos y conjuntivas y esplenomegalia. En la citometría hemática se encontró anemia (Hb de 8.2 g/dL) microcítica (VGM de 59 fL) e hipocrómica (HCM de 17 pg). En la electroforesis de hemoglobinas se encontraron 15% de hemoglobina H en pH neutro, con 2.24% de hemoglobina F. Los estudios moleculares de los genes de las cadenas alfa de la hemoglobina permitieron identificar el alelo - SEA de talasemia alfa 1.

DISCUSIÓN

El genotipo normal de los genes de la cadena alfa de la hemoglobina se designa alfa alfa/alfa alfa. Normalmente se heredan cuatro genes alfa, dos de cada uno de los padres. Estos cuatro genes producen cadenas alfa en cantidad equivalente a la de las cadenas beta, dando lugar a una relación de cadenas beta/cadenas alfa, de 1:1. La mayor parte de las talasemias alfa resulta de una disminución en el número de cadenas alfa producidas, debido a la eliminación de uno, dos, tres o de los cuatro genes alfa. Las diversas formas clínicas de talasemia alfa son comunes en los países del sudeste de Asia, en China y Filipinas. En menor proporción se encuentran en afroamericanos y en habitantes de las costas del Mediterráneo. La gravedad clínica de las formas de talasemia alfa depende de su genotipo. En los portadores silenciosos (- alfa/ alfa alfa) el cuadro hematológico es normal o con algunos cambios leves, con disminución del volumen globular medio (microcitosis) y de la concentración media de hemoglobina (hipocromía). Sólo en los recién nacidos pueden demostrarse rastros (1 a 2%) de Hb Bart's (tetrámero de cadenas gamma, gamma 4), que desaparecen en la edad adulta. El diagnóstico definitivo sólo puede establecerse al analizar el ADN. En la talasemia alfa menor o rasgo talasémico (- alfa/- alfa o - -/ alfa alfa) los hallazgos hematológicos antes descritos se acentúan: los eritrocitos son ligeramente microcíticos e hipocrómicos y la cifra de Hb es normal-baja, o ligeramente inferior a los valores de referencia. Se observan eritrocitos en "blanco de tiro" y poiquilocitosis. En recién nacidos se encuentra de 2 a 10% de Hb Bart's, concentraciones que contribuyen a distinguir esta variedad de talasemia alfa de los portadores silenciosos, cuya concentración de Hb Bart's es inferior

a 2%. Al igual que en los portadores silenciosos, el padecimiento únicamente puede diagnosticarse con certeza mediante un análisis de ADN.

La enfermedad por hemoglobina H es clínicamente más grave.¹ El recién nacido en apariencia es normal, pero al final del primer año de edad manifiesta esplenomegalia y anemia. Esta última es también microcítica hipocrómica, con cifras de hemoglobina entre 9 y 12 g/dL y reticulocitosis. En los eritrocitos se observan los precipitados de Hb H característicos. En neonatos, la electroforesis de la Hb muestra Hb Bart's de 25 a 40% y con el crecimiento es sustituida por Hb H (tetrámero de cadenas beta, beta 4). La Hb A2 casi siempre está disminuida. La mayoría de los pacientes con enfermedad por Hb H no requiere tratamiento. Sin embargo, las infecciones intercurrentes deben tratarse lo antes posible, hay que evitar el uso de medicamentos oxidantes. El desarrollo corporal de estos enfermos habitualmente es normal y el pronóstico es bueno.

La hidropesía fetal, que de manera casi exclusiva se encuentra en el sureste de Asia y algunas islas del Mediterráneo, es la forma más grave de talasemia alfa; es necesariamente mortal y los recién nacidos que la padecen viven pocas horas. Los neonatos son: pequeños, edematosos, con ascitis y distensión abdominal. Habitualmente tienen hepato y esplenomegalia acentuadas. Sus valores eritrocíticos son microcíticos hipocrómicos, con concentraciones de hemoglobina de entre 4 y 10 g/dL y cambios morfológicos acentuados. El estudio electroforético de la hemoglobina muestra cifras de Hb Bart's de 80%, con 20% de hemoglobina embrionaria Portland (zeta 2/gamma 2); no se identifica Hb adulta. El padecimiento puede diagnosticarse antes del nacimiento, al estudiar el ADN de especímenes de corion, obtenidos por biopsia, entre la sexta y la décima semanas del embarazo.

En nuestro país las talasemias alfa son menos frecuentes que las talasemias beta.^{1,4-6} Se encontraron en la bibliografía tres casos de hemoglobinopatía H: un caso aislado publicado en 1977³ y dos casos incluidos en una serie de pacientes mestizos mexicanos con talasemias alfa y beta, publicados en 1995⁶ y dos más en el 2006.⁷ La hemoglobinopatía H es infrecuente en México, pero las talasemias no deben olvidarse como causa de microcitosis o hipocromía eritrocíticas, con o sin anemia.

REFERENCIAS

1. Ruiz Reyes G. Hemoglobinopatías y talasemias. En: Ruiz Argüelles GJ, ed. Fundamentos de hematología. México: Editorial Médica Panamericana, 2003;pp:132-54.
2. Ruiz Argüelles GJ, López Martínez B, Ruiz Reyes G. Heterozygous beta-thalassemia: not infrequent in México. Arch Med Res 2001;32:293-5.
3. Anglés Cano E, Robles Arredondo I, Ferrer Argote V, González Constandse R, Ortiz Trejo JF. Alpha-thalassemia (H haemoglobinopathy) in a Mexican mestizo family. Sangre 1977;22:366-76.
4. Casa Castañeda M, Hernández Lugo I, Torres O, et al. Alpha-thalassemia in a selected population of Mexico. Rev Invest Clin Méx 1998;50:395-8.
5. Reyes Nuñez V, Garcés Eisele J, Jorge S, et al. Molecular characterization of alpha-thalassemia in the Mexican population. Rev Invest Clin Mex 2006;58:234-6.
6. Ibarra B, Perea FJ, Villalobos Arámbula AR. Alelos talasémicos en mestizos mexicanos. Rev Invest Clin Mex 1995;47:127-31.
7. Nava MP, Perea FJ, Trejo MJ, et al. Molecular characterization of the - α -^{SEA} alpha thalassemia allele in Mexican patients with HbH disease. Rev Invest Clin Mex 2006;58(4):313-7.
8. Nava P, Ibarra B, Magaña MT, Perea FJ. Prevalence of - α (3.7) and $\alpha\alpha$ (anti3.7) alleles in sickle cell trait and alpha-thalassemia patients in Mexico. Blood Cells Mol Dis 2006;36(2):255-8.



Empiema y mediastinitis como complicación de absceso profundo del cuello: caso clínico y revisión de la bibliografía

Mavy Ramírez Cervantes,* Edmundo Lugo Pérez,** Mayra Sofía Castro Aldana,*** Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz****

RESUMEN

La incidencia de infecciones profundas del cuello disminuyó gracias a los tratamientos con antimicrobianos y quirúrgico oportuno, pero no debe olvidarse que es una enfermedad que puede poner en riesgo la vida; ya sea por pérdida del control de la vía aérea, o por generar sepsis y choque séptico que pueden ocasionar la muerte. El diagnóstico oportuno, el control de la vía aérea, el tratamiento con antimicrobianos y ocasionalmente el manejo quirúrgico agresivo, son decisivos para mejorar la evolución del paciente. El origen de estas infecciones es variable, la causa más común es odontogénica, así como las infecciones de la vía aérea superior, la sialoadenitis, las infecciones posquirúrgicas y los traumatismos, entre otras. El conocimiento anatómico del cuello es un prerrequisito para comprender la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y las complicaciones y ayudará en el tratamiento de estos procesos. Se consideró importante reportar un caso de absceso profundo del cuello complicado con mediastinitis descendente, empiema pleural y muerte. El análisis de la bibliografía permitió recordar esta enfermedad y afrontarla de una mejor manera.

Palabras clave: infecciones profundas de cuello, mediastinitis, vía aérea, odontogénica.

ABSTRACT

The incidence of deep neck life-threatening infections has been significantly reduced by widespread use of antimicrobial and surgical treatment, however these infections can compromise the life of our patients; or by lost of the airway control, or to generate sepsis and septic shock that can culminate in death. The appropriate diagnosis, airway control, the antibiotherapy and eventually aggressive the surgical handling are essential to improve the evolution of the patient. The etiology of these infections is variable, the commonest is odontogenic origin, also the infections of airway, post surgical infections and trauma. The anatomical knowledge of the neck is needed to understand and improve the results. We describe a clinical case of a patient with deep abscess complicated with descending mediastinitis, pleural empyema and death.

Key words: deep neck infections, mediastinitis, airway, odontogenic.

Existen padecimientos en los que es primordial el diagnóstico oportuno y apropiado porque su omisión puede llevar a la muerte, como los abscesos profundos del cuello, que aunque en menor frecuencia que antes, aún se

manifiestan. La frecuencia disminuyó porque se prescriben antibióticos, aunque el retraso en el diagnóstico y tratamiento oportunos pueden asociarse con mayor morbilidad y mortalidad, debido a complicaciones infecciosas graves que ponen en peligro la vida, como: mediastinitis descendente necrotizante, empiema pleural, sepsis o choque séptico, neumonía, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y síndrome de disfunción orgánica múltiple.¹

La predisposición a las infecciones depende de factores relacionados con la bacteria, como: virulencia, sinergismo bacteriano, invasión a planos profundos.

El origen de estos procesos suele ser la invasión de bacterias generalmente de la flora bucal, que se tornan patógenas cuando se interrumpen las barreras fisiológicas, como en el caso de la mucosa oral en una faringitis. Es polimicrobiana en 40%, con predominio

* Residente de quinto año, medicina del enfermo en estado crítico.

** Neumólogo.

*** Servicio de medicina crítica.

**** Jefe de medicina crítica.

Hospital Ángeles Clínica Londres.

Correspondencia: Dra. Mavy Ramírez Cervantes. Hospital Ángeles Clínica Londres. Durango 50, colonia Roma norte, México, DF. E-mail: mavychos@hotmail.com

Recibido: septiembre, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

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

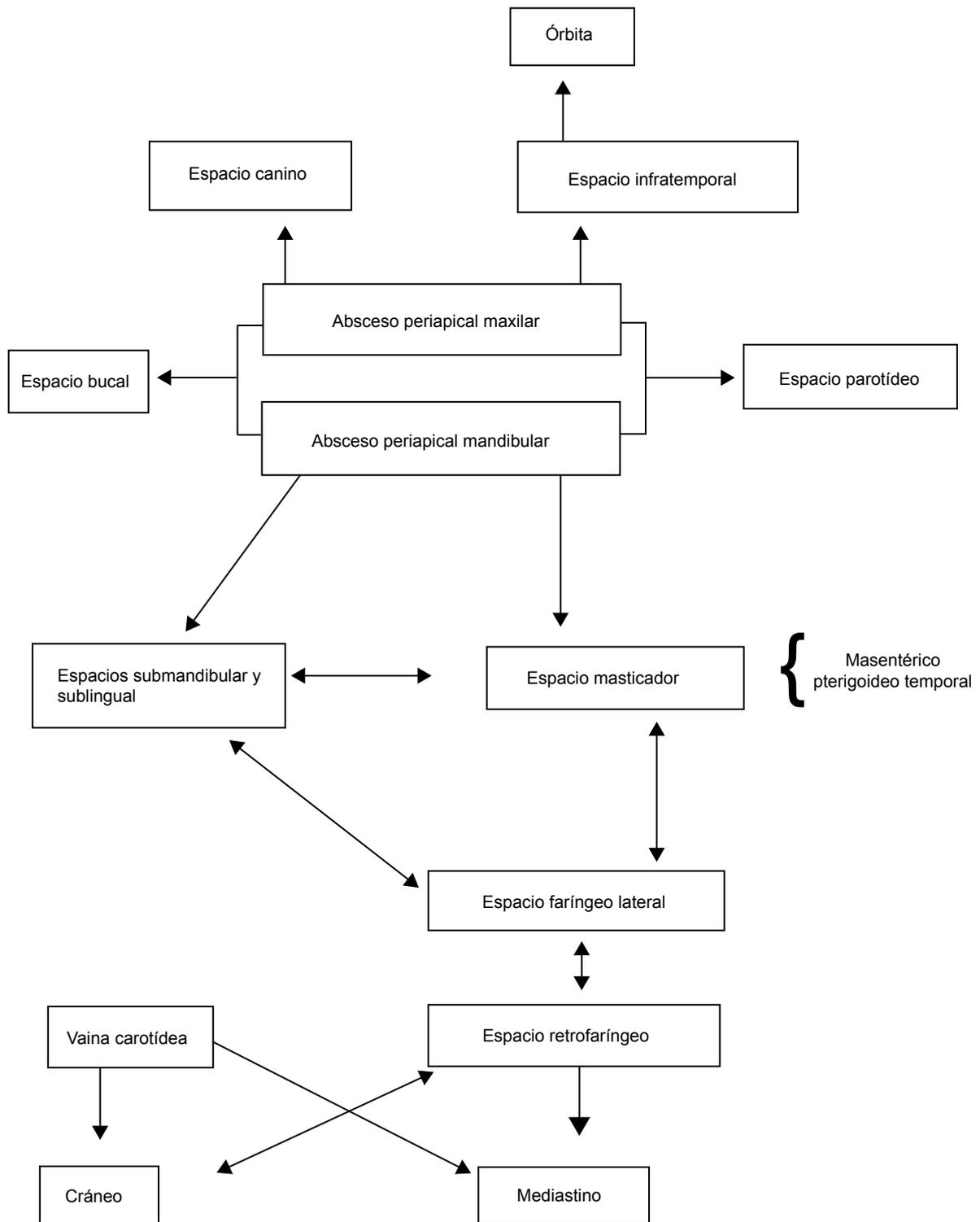


Figura 1. Extensión de abscesos profundos de la cabeza y el cuello. Modificado de Reynolds SC. Infect Dis Clin North Am 2007;21:557-76.

de anaerobios (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* y bacteroides) frente a los aerobios (estreptococos), los bacilos gramnegativos son menos frecuentes, ya que colonizan la orofaringe, aunque puede encontrarse hasta en 60% en pacientes hospitalizados, diabéticos y alcohólicos.²⁻⁶

Es común que las infecciones de origen odontógeno transcurran en cuatro estadios: 1) inoculación, en donde un pequeño número de bacterias invasoras (generalmente *Streptococcus*) disparan una reacción inflamatoria temprana que se distingue por inflamación ligera, puede percibirse aumento de temperatura al tacto, 2) del segundo al quinto días hay dolor intenso, induración, rubicundez y calor local, es la etapa de celulitis, 3) del cuarto al sexto días la celulitis empieza a hacerse más suave centralmente, mientras permanece la induración periférica comienza la fase del absceso, y 4) finalmente la etapa de resolución, en la cual si no hay tratamiento, ocurre la rotura espontánea del absceso a través de la piel necrótica que la cubre, con salida de pus.⁷ Puede manifestarse sólo como infección local o con síntomas sistémicos, y comportarse como sepsis o choque séptico. En etapas tempranas el tratamiento con antimicrobianos puede ser suficiente; sin embargo, en etapas tardías puede requerirse cirugía y este grupo de abscesos pueden poner en riesgo la vida.

CASO CLÍNICO

Mujer de 42 años, ama de casa, con lupus eritematoso sistémico de 10 años de evolución, tratada con esteroides (5 mg cada 24 h), azatioprina (100 mg cada 24 h), artritis reumatoide e hipertensión arterial sistémica tratada con enalapril (5 mg cada 24 h). Un día antes de su ingreso tuvo disfagia, odinofagia, fiebre de 39°C y disnea de pequeños esfuerzos. Acudió al servicio de urgencias, fue hospitalizada en el servicio de medicina interna donde manifestó progresión de la disnea y se decidió trasladarla a la unidad de cuidados intensivos.

En la exploración física se encontraron: tensión arterial de 60/0 mmHg, pulso de 130 por minuto y temperatura de 37.2°C. Estaba consciente, con gran estado de ansiedad, tenía dolor cervical moderado con contractura hacia la derecha, crecimiento ganglionar cervical bilateral de características inflamatorias, aumento de volumen cervical derecho, con aumento de

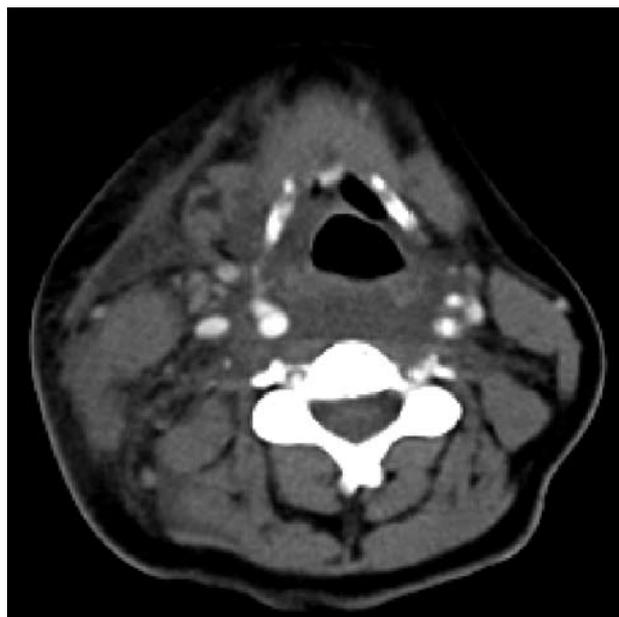


Figura 2. Tomografía computarizada de cuello y tórax contrastada con desplazamiento de la vía aérea a la izquierda, zona hipodensa en espacio prevertebral con alteración de la grasa y tejidos blandos por proceso inflamatorio.

temperatura, indurado y con eritema. Tenía moderada hipertrofia de las amígdalas.

En el tórax había estertores subcrepitantes basales en el hemitórax derecho. Los estudios de laboratorio revelaron: creatinina 1.10 mg/dL, nitrógeno ureico 17 mg/dL, hemoglobina 13.6 g/dL, hematocrito 40.5%, cuenta de leucocitos 2,300 mm³ con 2% de bandas y plaquetas de 205,000 mm³. Gases arteriales con mascarilla al 50%, pH de 7.47, pO₂ 75, pCO₂ 31.

La radiografía de tórax mostró leve ensanchamiento mediastinal superior, imagen radiopaca apical derecha, engrosamiento pleural derecho e infiltrado pulmonar basal derecho. En la radiografía lateral de partes blandas del cuello se observó aumento de los espacios retrofaríngeo y retrotraqueal (figura 1).

Ante la posibilidad de absceso retrofaríngeo se realizó una tomografía computarizada cérvico-torácica que mostró ocupación del espacio retrofaríngeo de 3x2.3x4 cm, desde el hueso hioides hasta el tercio superior de la tráquea, engrosamiento mediastinal superior, derrame pleural bilateral con predominio derecho y absceso en la pared torácica derecha, consolidación basal derecha, además de condensación neumónica basal derecha.

Ameritó intervención quirúrgica para drenarle el absceso del cuello y pleurotomía; en la intubación endotraqueal se apreció que la epiglotis estaba enrojecida, muy inflamada y con exudado purulento, así como trismo. Se realizó drenaje quirúrgico de las colecciones cervicales y torácicas.

Se trató con piperacilina más tazobactam, amikacina y clindamicina. La evolución, 48 h después del drenaje quirúrgico, fue tórpida; con deterioro de la función renal, con creatinina plasmática de 2.10 mg/dL y diuresis de 300 mL en 24 h. Posteriormente hubo deterioro ventilatorio considerable, hipoxemia resistente al manejo avanzado de ventilación mecánica y finalmente paro cardiorrespiratorio irreversible. El diagnóstico fue de choque séptico, neumonía grave, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda primaria, absceso profundo del cuello retrofaríngeo, complicado con empiema pleural, mediastinitis descendente e insuficiencia renal aguda.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y PATOGÉNESIS

El conocimiento de las fascias cervicales es un prerrequisito para entender las manifestaciones clínicas, la causa, las complicaciones y el tratamiento de las infecciones profundas del cuello (figura 1). Las descripciones anatómicas detalladas de la fascia y los planos faciales las publicaron muchos autores, sobre todo Grodinsky y Holyoke en 1938,⁸ quienes describieron el espacio de las fascias que separan y conectan distintas zonas anatómicas; por ello, a su vez, limitan y extienden la infección. Se consideran los siguientes espacios cervicales anatómicos:

- Espacio submandibular
- El submandibular: que incluye los espacios sublingual y submilohioideo, conectando con el espacio faringolateral a través del músculo estilo-gloso. La infección en este espacio es igual a la angina de Ludwig. Existen otros procesos menos frecuentes, como el adenoflegmón submandibular y el flemón subangulomandibular de Chassaignac.
- Faríngeo lateral: se divide por el proceso estiloideo en dos compartimentos: uno anterior muscular y otro posterior neurovascular, el cual contiene la

arteria carótida interna, la vena yugular interna, el nervio vago, así como los nervios IX y XII y el tronco simpático cervical. Los signos y síntomas dependen de cuál de los dos compartimentos se afecta. El trismo unilateral se debe a la irritación del músculo pterigoideo interno. Si la infección envuelve la vena yugular se origina una trombosis venosa. Si afecta la arteria carótida se originarán pseudoaneurismas sépticos, síndrome de Horner unilateral y parálisis de los nervios craneales.

- Espacio retrofaríngeo: en este espacio el origen de la mayor parte de los abscesos son las cadenas de ganglios linfáticos que drenan a las estructuras del cuello. Los signos y síntomas se centran generalmente en la faringe, con antecedentes de traumatismo previo a la intubación o lesiones externas penetrantes o cuerpos extraños, o infección de ganglios linfáticos prevertebrales secundaria a infección de la fosa nasal, nasofaringe o seno maxilar.

Cualquier proceso que se extienda por las diferentes fascias puede afectar el diafragma y el mediastino, lo que origina un derrame pleural o derrame mediastínico purulento en 71%, o infiltrado necrosante que a través del diafragma alcanza el espacio retrofaríngeo.⁹

Existe una diversidad de abscesos del cuello que se describen a continuación:

1. Absceso periamigdalino: es la infección más frecuente de los abscesos profundos del cuello, localizado entre la cápsula periamigdalina y el músculo constrictor superior. La bacteria relacionada con más frecuencia es *Streptococcus β-haemolyticus*; el cuadro clínico se distingue por odinofagia con irradiación al



Figura 3. Tomografía computarizada de tórax, en el espacio retrofaríngeo se observa una imagen heterogénea de la grasa secundaria a proceso infeccioso inflamatorio y se contacta con la pleura derecha, donde se observa derrame pleural.

oído, adenopatías dolorosas y trismo. La cabeza se encuentra inclinada hacia delante; en la exploración oral junto a la infección puede observarse desplazamiento anterior de la amígdala.¹⁰

2. Absceso retrofaríngeo: es el más frecuente en la población infantil, se localiza en el área retranasal y prevertebral, se relaciona con infección nasofaríngea, adenitis cervical, traumatismos y cuerpos extraños. En los adultos, la mayor parte de las veces se relaciona con traumatismo quirúrgico y puede provocar voz nasal.

3. Absceso paratiroideo: no existe espacio anatómico entre la glándula y la fascia, la infección se limita a la glándula y la cadena linfática.

4. Absceso submandibular: se relaciona con infecciones dentales y periapicales, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis y tonsilitis; su origen es polimicrobiano,¹¹ una forma grave de manifestación es la angina de Ludwig, que es una celulitis gangrenosa del piso de la boca, la infección del segundo y tercer molares es típica de esta complicación.¹² Es de fácil extensión con rápida progresión a obstrucción de la vía aérea, con mortalidad mayor al 50%. Se relaciona con pacientes inmunodeprimidos (diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, neutropenia) y con otros factores de riesgo, como: pobre higiene bucal y tonsilitis. La angina de Ludwig se manifiesta en 13% de las infecciones del cuello.¹¹⁻¹³

5. Absceso faringoamigdalino: llamado laterofaríngeo, se localiza en la zona pre-estiloidea, se observa



Figura 4. Tomografía computarizada de tórax, en la carina hay engrosamiento pleural izquierdo con derrame derecho, así como lóbulo inferior con zonas de atelectasia pulmonar.

rechazamiento de la amígdala hacia adentro y abajo. A la exploración se perciben trismos muy marcados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones profundas del cuello es fundamentalmente clínico. El estudio mediante la tomografía computarizada resulta especialmente útil en el diagnóstico y evaluación, así como para conocer la extensión de la misma. La radiografía lateral convencional y la exploración radiológica confirman los casos de infección retrofaríngea al demostrar aumento de partes blandas en la zona prevertebral en el área faríngea. En el tratamiento de estas infecciones es fundamental la conservación de la vía aérea, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro y el drenaje quirúrgico en algunas ocasiones.

El patrón de referencia del manejo de la vía aérea es la traqueostomía con anestesia local, sobre todo en los casos con trismo y limitación para la intubación;¹⁴ en casos especiales en donde está muy afectada la vía aérea por infección y tumores que deforman la anatomía, se recomienda la intubación con fibrobroncoscopia.

COMPLICACIONES

Existen complicaciones graves, secundarias a los abscesos profundos del cuello, que ponen en peligro la vida e incrementan la morbilidad y mortalidad. Entre ellas están: la mediastinitis, que se manifiesta en 61.5-84.61%, la neumonía (46.15-76.92%), el derrame pleural (38.46%), la tromboembolia pulmonar (7.69%), la insuficiencia respiratoria aguda (61.53-69%), la lesión vascular (7.69%), el empiema y el síndrome de disfunción orgánica múltiple (60%), el choque séptico (46.15%), el pseudoaneurisma de carótida, así como la trombosis venoyugular y la rotura carotídea. Las formas graves de las infecciones profundas del cuello son poco frecuentes, pero cuando ocurren tienen una mortalidad muy elevada.²

DISCUSIÓN

La mediastinitis necrosante descendente es una complicación poco frecuente, con incidencia del 1 al 2%,¹⁵ y



Figura 5. Tórax con ensanchamiento mediastinal, trama vascular acentuada, borramiento del seno costodiafragmático derecho por un proceso infeccioso y disminución de la luz de la tráquea.

mortalidad que oscila entre 30 y 67%.^{2,3,16-20} Se encontró que con mayor frecuencia proviene de procesos infecciosos dentales y cervicales que afectan las estructuras que forman el mediastino.^{2,21-24}

En este caso, el proceso infeccioso se derivó del segundo molar derecho, que no se atendió y evolucionó a un absceso dental que disecó a retrofaríngea y cuello. Es factible que el uso crónico de esteroides y los padecimientos que además generan inmunosupresión, como el lupus eritematoso, favorecieron la tórpida evolución de la enferma y de alguna manera una intervención médica tardía que se manifestó como falta de respuesta; a pesar de que se trató con un esquema antimicrobiano de amplio espectro que atacaba los gérmenes más frecuentes en este tipo de infecciones, y cirugía que drenó el absceso del cuello, además que la otra parte del absceso se abrió de manera espontánea a la pleura y se colocó sello de agua.

Definitivamente intervino la mediastinitis necrosante descendente, confirmada por la tomografía computarizada del cuello y del tórax (figuras 2 a la 4). De las complicaciones reportadas en la bibliografía como asociadas con mayor mortalidad, la paciente

manifestó tres: mediastinitis, neumonía y empiema pleural, que tuvieron una evolución casi fulminante.

Wheatley reportó 43 casos de mediastinitis en 1960, en 25 de los cuales la causa fue odontogénica y seis casos fueron secundarios a abscesos retrofaríngeos. Los gérmenes relacionados con la mediastinitis necrosante descendente más frecuentes son: de flora mixta en 44%, anaeróbica en 41% y aeróbica en 18%.²³ Se encontraron los bacteroides: *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *S. pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* y en menor frecuencia *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Enterococcus*.^{3,19,25}

La infección penetra en el mediastino por la afectación de la infección de las fascias y espacios del cuello, que desarrollan celulitis, necrosis y formación de abscesos; se incrementa por la gravedad, ventilación, virulencia y presión negativa del tórax, así como por los factores de riesgo asociados (diabetes mellitus, VIH, pobre higiene oral, alcoholismo, uso de esteroides, desnutrición y tratamiento incorrecto con antibióticos).²⁶

La mediastinitis necrosante descendente es más frecuente en hombres que en mujeres (6:1), la edad promedio es de 38 años, con un rango de 28-30 años.^{27,28}

Los cultivos realizados en esta paciente fueron negativos; sin embargo, hay que recordar que hasta 20% de éstos pueden serlo. En este caso, una situación que pudo aumentar dicha posibilidad fue la administración de antimicrobianos antes de tomar los cultivos.

Estrera describió, en 1983, los criterios diagnósticos para mediastinitis: *a)* manifestación clínica de infección, *b)* demostración radiológica de lesión cervico-mediastínica, *c)* demostración de lesión mediastínica necrosante en el acto quirúrgico o examen *pos mortem*, y *d)* relación definida entre el proceso de infección orofaríngea o cervical con la evolución de la mediastinitis necrosante.^{3,18,23,29-32}

Los sitios más frecuentemente afectados son: el mediastino superior (60%), el anterior (60%), el medio (20%) y el posterior (20%). El cuadro clínico depende del grado de difusión de la mediastinitis. De acuerdo con la clasificación japonesa son, tipo I: infección localizada en el mediastino superior, arriba de la bifurcación traqueal; tipo II A: infección del mediastino inferior y anterior; tipo II B: infección del mediastino anterior, posterior e inferior.²⁹

Los síntomas incluyen: antecedentes de infección respiratoria alta o dental reciente, cirugía, instrumentación acompañada de fiebre, escalofríos, dolor pleurítico, dolor torácico con irradiación al cuello o región interescapular, trismo, inflamación del cuello, disfagia, disnea, insuficiencia respiratoria y choque séptico.^{3,23,30,33} El diagnóstico de mediastinitis se basa en los criterios de Estrera, apoyado por imagenología.^{2,25}

En pacientes con insuficiencia respiratoria progresiva el ultrasonido es útil para diagnosticar abscesos de partes blandas, pero está limitado para la mediastinitis.^{14,34} En la radiografía de tórax se observa ensanchamiento mediastinal, como en este caso (figura 5) y aumento del grosor de las partes blandas (retrofaríngeo y retrotraqueales).^{15,25,30} Puede haber: enfisema subcutáneo, niveles hidroaéreos en el mediastino, derrame pericárdico o absceso pulmonar.

La tomografía es el método de elección, ya que delimita la extensión, localización y la necesidad de manejo quirúrgico, por lo que facilita el diagnóstico temprano.^{33,35,36} Se muestra pérdida de los planos anatómicos, infiltración de tejidos blandos, con o sin colección líquida o burbuja de gas. Puede observarse también derrame pericárdico, neumonía o empiema (figuras 3-6).

Es fundamental la conservación de la vía aérea, el patrón de referencia es la realización de traqueostomía como parte integral del manejo, se recomienda en pacientes con trismo y limitación para la intubación despierto con fibrobroncoscopio. Además, tratamiento



Figura 6. Tomografía computarizada con atelectasia derecha, derrame pleural ipsilateral y mediastino con proceso inflamatorio.

con antibióticos de amplio espectro con cobertura para aerobios y anaerobios que abarque hongos en pacientes con deterioro e inmunocompromiso.³⁷

La mortalidad antes de que existieran los antibióticos era de más del 50%, en la actualidad es menor, pero aún puede ser alta (42%) con un rango que va de 6 a 72% y depende del diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno.^{18,23}

PRONÓSTICO

Los factores de riesgo asociados con malos resultados son: diabetes mellitus, alcoholismo, mala higiene oral, desnutrición, corticoterapia, así como tratamiento inadecuado con antimicrobianos,²⁹ de igual forma la mortalidad se relaciona con el diagnóstico y el tratamiento temprano (6-18 h: 28.5% de mortalidad, >18 h: 42% de mortalidad). Pérez y su grupo encontraron que la atención temprana con toracotomía y traqueostomía mejoran el pronóstico.³⁸ Otros estudios encontraron mayor mortalidad relacionada con número elevado de unidades de hemoderivados.¹⁶

CONCLUSIÓN

Los abscesos profundos del cuello ponen en peligro la vida y es necesario conocer la anatomía de la región afectada, los factores causales y el mecanismo patogénico; es de primordial importancia realizar el diagnóstico temprano y el tratamiento quirúrgico oportuno, ya que son determinantes en la mortalidad. La mediastinitis necrosante descendente es la forma más agresiva de las mediastinitis, con mortalidad aproximada del 60%. La causa más frecuente es la odontogénica, y el manejo quirúrgico agresivo y la administración de antibióticos mejoran el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Chous S, Cherm C, Chen J, et al. Descending necrotizing mediastinitis: a report of misdiagnosis as thoracic aortic dissection. *EMJ* 2005;23:227-8.
2. Manzo E, Méndez G, Hernández G, et al. Abscesos profundos de cuello. Etiopatogenia y morbilidad. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2005;19:54-59.
3. Jiménez Y, Bagán J, Murillo J, Poveda R. Infecciones odontogénicas. Complicaciones. Manifestaciones sistémicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9 (Suppl 1):S139-S147.

4. Das A, Venkatesh K. Recurrent deep neck space infections. *MJAFI* 2003;59:349-50.
5. Jankowska B, Salami A, Cordone G, et al. Deep neck space infections. *International Congress Series* 2003;1240:1497-1500.
6. Quinn F, Ryan M, Bailey B, et al. Deep neck spaces and infections. *Otolaryngology* 2002;31:33-48.
7. Gutiérrez J, Perea P, Romero M. Infecciones orofaciales de origen odontogénico. *Medicina oral y cirugía bucal* 2004;9:280-7.
8. Grodinsky M, Holyoke EA. The fasciae and facial spaces of head, neck and adjacent regions. *American Journal of Anatomy* 1938;63:367-93.
9. Sanju B, Kalsey G, Rajan S, et al. Applied anatomy of fascial spaces in head and neck. *Journal of the anatomic society of India* 2000;49:78-88.
10. Muñoz P, García A, Padilla M. Infección de las vías respiratorias altas. *Manual de protocolos y acción en urgencias*. 2004;pp:559-66.
11. Ocasio M, Martínez M, Cedeño A, et al. Ludwig's angina uncommon cause of chest pain. *South Med J* 2005;98:561-3.
12. Gradon DJ. Head and neck infections. In: Fink PM, Abraham E, Vincent JL, Kochanek P, editors. 5ª ed. *Textbook of critical Care*. Elsevier-Saunders: Philadelphia 2005;pp:1319-23.
13. Hillman E, Alford B. Deep neck space infections: changing trends. *Otolaryngology-head and neck surgery* 1994;21:1150-5.
14. Ovassapian A, Tuncbilek M, Weitzel E, Chandrashekar J. Airway management in adult patients with deep neck infections: a case series and review of the literature. *Anesth Analg* 2005;100:585-9.
15. Reisneer A, Narshall G, Bryaant K, et al. Endovascular occlusion of a carotid pseudoaneurysm complicating deep neck space infection in a child. *Case report. J Neurosurg* 1999;91:510-4.
16. González R, Vera M, Raffo M, et al. Mediastinitis necrotizante descendente. *Rev Chilena de Cirugía* 2005;57:301-5.
17. Boscoso P, Marchiori C, Montolli F, et al. Deep neck infections: a constant challenge. *ORL* 1996;68:259-65.
18. Balç B, Akköse V, Armagan E. Fatal descending mediastinitis. *Case Report. EMJ* 2004;21:122-3.
19. Karnath B, Siddiqi A. Acute mediastinal widening. *South Med J* 2002;95:1022-5.
20. Kono T, Cono A, Kuwashima S, et al. CT Findings of descending necrotizing mediastinitis via the carotid space (Lincoln Highway). *Pediatr Radiol* 2001;31:84-86.
21. Itzhak B, Frazier E. Microbiology of mediastinitis. *Arch Intern Med* 1996;156:333-6.
22. Corsten M, Shamji F, Odell P, et al. Optimal treatment of descending necrotizing mediastinitis. *Thorax* 1997;52:702-8.
23. Makeieff M, Gresillon N, Berthet J, et al. Management of descending necrotizing mediastinitis. *The Laryngoscope* 2004;114:772-5.
24. Robles M, Tejada R, Pérez D y col. Infección en tejidos profundos cervicales: absceso retrofaríngeo y faringolateral. *Revista Portuguesa de Medicina Intensiva* 2006;5:277-9.
25. García AM. Revisión sobre los abscesos profundos de cuello. *ORL-DIPS* 2004;31:62-65.
26. Kierman P, Hernández A, Byrne W, et al. Descending cervical mediastinitis. *Ann Tor Surg* 1998;65:1483-8.
27. Sandoval GJL, Serna SHI, García GL. Predictores de mortalidad del paciente crítico con mediastinitis necrotizante descendente. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 2004;17:240-1.
28. Martínez G, Muñoz R, Santillán V y col. Infecciones que condicionan mediastinitis. Reporte de 8 casos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 1995;9:41-45.
29. Lavini C, Natali P, Morandi U, et al. Descending necrotizing mediastinitis. Diagnosis and surgical treatment. *Journal of Cardiovascular Surgery* 2003;44:655-60.
30. Adén F, Aranzamendi R, Castillo V. Mediastinitis necrosante descendente secundaria a una infección odontológica. *Arch Argot Pediatr* 2004;102:132-6.
31. Adelsdorfer O, Zuñiga C, Díaz P, et al. Manejo agresivo en mediastinitis necrotizante descendente. *Rev Chilena de Cirugía* 2005;57:245-50.
32. Pappa H, Jones D. Mediastinitis from odontogenic infection. A case report. *British Dental Journal* 2005;198:547-8.
33. Asoub H, Chaco K. Descending necrotizing mediastinitis. *Postgrad Med J* 1995;71:98-101.
34. Lichtenstein D. Ultrasound in the management of thoracic disease. *Crit Care Med* 2007;35:S250-S261.
35. Hurley MC, Manraj KS. Imaging studies for head and neck infections. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:305-53.
36. Becker M, Zbaren P, Hermans R, et al. Necrotizing fasciitis of the head and neck role of Tc in diagnosis and management. *Radiology* 1997;202:471-6.
37. Ocasio M, Martínez M, Cedeño A, et al. Ludwig's angina: an uncommon cause of chest pain. *Southern Medical Journal* 2005;98:561-3.
38. Pérez RA, Cueto RG, De la Escosura RG, Cisero SR. Mediastinitis necrosante descendente. Resultado del tratamiento médico-quirúrgico en 17 casos. *Gac Med Mex* 2003;139:199-204.



Por denuncia de uno de nuestros lectores nos percatamos del fraude editorial que realizó Teodoro Carrada Bravo. Nos envió dos artículos para publicar, ambos casos clínicos, lo cuales fueron enviados a los revisores y fueron aceptados para ser publicados. Durante el congreso nacional un lector nos informó de la posibilidad de que los casos ya hubieran sido publicados previamente. Con una investigación nos percatamos que los casos fueron copiados de otra revista, *New England Journal of Medicine*, uno con algunas modificaciones, pero con estudios de laboratorio y de imagen absolutamente copiados de la publicación original, y el otro sí copiado francamente. Una vez comprobado el hecho, notificamos al CENIDS, pedimos una disculpa al *New England Journal of Medicine*, notificamos a la Secretaría de Salud y a la Facultad de Medicina del estado donde Teodoro Carrada Bravo reside y le enviamos una carta notificándole que descubrimos su engaño y que nunca más aceptaremos una publicación propuesta por él a nuestra revista.

Debajo de esta nota encontrarán ustedes la carta que enviamos a Teodoro Carrada Bravo.

México, DF, 23 de enero de 2008

Dr. Teodoro Carrada Bravo

Calzada de los Rincones núm. 694,
colonia Las Plazas, CP 36620
Irapuato, Guanajuato,
México

Con tristeza, agravio y disgusto me dirijo a usted para notificarle que gracias a la denuncia de uno de nuestros lectores, nos hemos percatado que cuando menos dos de los artículos que nos ha enviado para publicación son copia de artículos aparecidos en otras revistas con anterioridad y publicados por otros autores, por lo que se conforma en usted plena mala intención en la publicación.

El artículo "Fiebre tifoidea: caso clínico, estudio epidemiológico, patogenia, diagnóstico y tratamiento" aparecido en *Med Int Mex* 2007;23(5):447-57, es copia de un caso clínico aparecido en *N Engl J Med* 1999;340:869-76, publicado por Scully RE, Mark EJ, McNeely WF y Ebeling SH. Aunque trató de variar el cuadro clínico, los valores de laboratorio mencionados por usted son los que se mencionan en el artículo de Scully y colaboradores. La imagen que usted envió para la tomografía de la figura 1 es exactamente igual a la figura 1 del artículo del que fue plagiada, lo mismo sucede entre su figura 9 y la 3 de Scully, y la 9 de su artículo y la 6 del autor plagiado. Los comentarios sobre el tratamiento son similares.

Su artículo "Mucormicosis rinorbital: relación clínico-radiológica, histopatología y tratamiento", aparecido en *Med Int Mex* 2007;23:256-60, es una copia del publicado por Tagle K en *N Eng J Med* 1995:564. El caso clínico, las fotos de la paciente y la tomografía son idénticos a los del artículo original.

Le notifico que no aceptaremos para publicación nunca más sus artículos, que hemos notificado al *New England Journal of Medicine* sobre el hurto, disculpándonos por no habernos percatado en las revisiones que se hicieron previas a la publicación. También hemos notificado a los editores de las revistas reunidas por el sistema Artemisa del CENIDS, a las autoridades del hospital donde usted trabaja o trabajó, a las autoridades de la Facultad de Medicina de Guanajuato y a las de la Secretaría de Salud del Estado de Guanajuato.

Aquí hacemos notar sus faltas graves a la ética como médico y como investigador, y nos disculpamos con nuestros lectores.

Manuel Ramiro H.

Editor

**Revista de Medicina Interna de México
Colegio de Medicina Interna de México**

Insurgentes sur 569, 6° piso,
colonia Nápoles, CP 03810,
México, DF.

Teléfonos (52-55) 5536-6067, (52-55) 5687-7977, (52-55) 5687-7473

E-mail: mramiroh@yahoo.com.mx

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