

Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica

Edgar Gerardo Durán Pérez,* César Rivera Benítez,** Marco Isaac Banda Lara,* Juan Collazo Jaloma,*** Leslye Asela Lujano Nicolás,**** Julio César Casasola Vargas¹

RESUMEN

Antecedentes: la enterocolitis neutropénica es un síndrome que las más de las veces se manifiesta en pacientes con neoplasias hematológicas que fueron tratados con dosis altas de quimioterapia; se caracteriza por neutropenia, dolor abdominal y fiebre, con engrosamiento de la pared intestinal medido por ultrasonido o tomografía computarizada. No se cuenta con reportes de incidencia ni mortalidad en México.

Objetivo: determinar la incidencia de enterocolitis neutropénica en pacientes con neoplasias hematológicas.

Pacientes y método: estudio prospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo con diagnóstico de neoplasia hematológica demostrado por histopatología, tratados con agentes quimioterapéuticos, y que posteriormente tuvieron neutropenia. El diagnóstico de enterocolitis neutropénica se estableció por la coexistencia de: neutropenia, fiebre, dolor abdominal y la demostración, por ultrasonido, de un grosor de la pared intestinal mayor de 4 mm.

Resultados: se incluyeron 110 pacientes (58 masculinos, 52.7%). En ocho pacientes se diagnosticó enterocolitis neutropénica, que implicó una incidencia de 7.27%, seis de ellos masculinos. La mortalidad en los pacientes con enterocolitis neutropénica fue de 62.5% (5). La media de inicio de los síntomas de enterocolitis neutropénica, posteriores al inicio de quimioterapia, fue de 14.38 días. Los ocho pacientes con enterocolitis neutropénica tuvieron: neutropenia, fiebre, dolor abdominal con datos de irritación peritoneal y síndrome diarreico. A seis de ellos se les realizó ultrasonido abdominal que puso de manifiesto el grosor de la pared intestinal mayor de 4 mm. La neoplasia hematológica que se relacionó con enterocolitis neutropénica fue la leucemia mieloblástica aguda M4 (LAM M4) OR = 9.6, IC 95% (1.84-50), $p = 0.018$. El choque séptico fue la causa de muerte de los pacientes con enterocolitis neutropénica. Se encontró asociación entre enterocolitis neutropénica y la mortalidad en pacientes con neutropenia, OR = 26.6, IC 95% (5.1-139.1), $p < 0.0001$.

Conclusiones: la enterocolitis neutropénica es una complicación poco frecuente, pero con alta mortalidad. En este estudio la LAM-M4 se vinculó con enterocolitis neutropénica. Es necesario realizar nuevos estudios prospectivos para confirmar si este dato coexiste en todos los pacientes con enterocolitis neutropénica.

Palabras clave: enterocolitis neutropénica, quimioterapia, leucemia aguda.

ABSTRACT

Background: The neutropenic enterocolitis is a syndrome that is developed mainly in patients with hematologic neoplasms subjected to treatment with high dose of chemotherapy; it is characterized by neutropenia, abdominal pain and fever, with bowel wall thickening measured by ultrasonography or computed tomography. There are not reports of incidence neither mortality in Mexico.

Objective: To determine the incidence of neutropenic enterocolitis in patient with hematologic neoplasms.

Patients and method: Prospective, observational, and analytic study. Male and female patients were included, with diagnosis of hematologic neoplasm demonstrated by histopathology, subjected to treatment with chemotherapy agents, and that secondarily developed neutropenia. Neutropenic enterocolitis was defined with the neutropenia presence, fever, abdominal pain and, preferently, with demonstration for ultrasonography of a bowel wall thickening (BWT) bigger than 4 mm.

Results: One-hundred ten patients were included, 58 male (52.7%). It was diagnosed neutropenic enterocolitis in 8 patients with an incidence of 7.27%, 6 of them were male. The mortality of patients with neutropenic enterocolitis was of 62.5% (5). The mean of beginning of neutropenic enterocolitis symptoms later to have begun the chemotherapy administration was of 14.38 days. The 8 patients with neutropenic enterocolitis had neutropenia, fever, abdominal pain with data of peritoneal irritation and diarrheic syndrome; in 6 of them it could be carried out abdominal ultrasonography pointing out BWT bigger than 4 mm. The hematologic neoplasm associated to the presence of NE was the mieloblastic acute leukemia M4 (MAL M4) OR = 9.6, IC 95% (1.84-50), $p = 0.018$. The cause of death of the patients with neutropenic enterocolitis was septic shock. An association between neutropenic enterocolitis and mortality was found in patients with neutropenia, OR 26.6, IC 95% (5.1-139.1), $p < 0.0001$.

Conclusions: Neutropenic enterocolitis is a little frequent complication, but with high mortality. In this study we found that the MAL-M4 was associated with neutropenic enterocolitis; nevertheless, it is necessary to make new prospective studies to confirm this data.

Key words: neutropenic enterocolitis, chemotherapy, acute leukemia.

La enterocolitis neutropénica es un síndrome que principalmente se manifiesta en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con altas dosis de quimioterapia, que por ello padecen neutropenia (menos de 1,500 neutrófilos por mm^3). Las características sobresalientes de esta enfermedad son el dolor abdominal y la fiebre,^{1,2} además de engrosamiento de la pared intestinal mayor de 4 mm medido por ultrasonido o tomografía computarizada.³

La enterocolitis neutropénica ocurre con más frecuencia después de un tratamiento intensivo de quimioterapia para combatir leucemias. También se ha descrito en mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, granulocitopenias de otras causas, síndrome de Felty, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, talasemia menor, lupus eritematoso sistémico, tratamiento de tumores sólidos³ y en pacientes inmunocomprometidos.⁴ El ciego es la porción del intestino grueso que más se afecta, seguida del colon ascendente y descendente.⁵ Por ahora no puede afirmarse cuál es el agente microbiológico causal específico.

Los agentes quimioterapéuticos relacionados con enterocolitis neutropénica se indican en el tratamiento de leucemias agudas, como arabinósido de citosina, daunorrubicina,⁶ y vincristina. Esta enfermedad también afecta a quienes reciben tratamiento de otras neoplasias hematológicas y de tumores sólidos, en los que se prescriben: ciclofosfamida, prednisona, metotrexato, ectopósido, taxanos, carboplatino, cisplatino, gemcitabina y 5-fluorouracilo.⁷

Se desconoce la incidencia exacta de enterocolitis neutropénica. La mayor parte de los estudios de enterocolitis neutropénica reportados en la bibliografía mundial son reportes de caso,³ algunos son estudios retrospectivos, y muy pocos son estudios prospectivos.⁸ Incluso, la incidencia varía dependiendo del tipo de neoplasia; por ejemplo, se reporta mayor incidencia en pacientes que reciben quimioterapia para leucemias agudas.⁶ La incidencia fue menor en quienes recibieron quimioterapia para tumores sólidos.⁹ Así, la incidencia varía considerablemente de 0.8 a 26%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados para confirmar enterocolitis neutropénica.³ En una revisión sistematizada³ que incluyó 5,058 pacientes adultos tratados con altas dosis de quimioterapia para neoplasias hematológicas, tumores sólidos o anemia aplásica, se calculó que la incidencia de enterocolitis neutropénica era del 5.3%. En México se carece de estudios que calculen la incidencia aproximada.

La mortalidad de la enterocolitis neutropénica varía de 50 a 100%.^{1-3,10} Según varios reportes, la mortalidad es mayor cuando los pacientes se operan sin que el procedimiento esté indicado, en comparación con el manejo conservador.^{2,11} Las principales causas de muerte son: la perforación intestinal y la sepsis.¹²

En este estudio se determinó la incidencia y la mortalidad de enterocolitis neutropénica en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con altas dosis de quimioterapéuticos, y se describieron sus características clínicas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo hospitalizados en el servicio de hematología del Hospital General de México entre febrero de 2006 y enero de 2007, con diagnóstico de neoplasia hematológica (leucemias agudas de cualquier tipo, leucemias crónicas de cualquier tipo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple) demostrado por histopatología, que hubieran sido tratados con agentes quimioterapéuticos, y que posteriormente hubieran padecido neutropenia (neutrófilos totales menores de 1,500/ mm^3).

La enterocolitis neutropénica es secundaria a la neoplasia hematológica, que luego del tratamiento con dosis altas de quimioterapia manifiesta: 1) fiebre (temperatura axilar mayor de 38°C o temperatura rectal mayor de 38.5 °C);

* Médico residente de la especialidad de medicina interna.

** Médico especialista en medicina interna, profesor titular del curso de medicina interna, adscrito al servicio de infectología.

*** Médico especialista en hematología, jefe del servicio de hematología.

**** Médico residente de la especialidad de gastroenterología.

¹ Médico especialista en medicina interna y en reumatología, adscrito al servicio de reumatología. Maestría en ciencias médicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Hospital General de México, OD.

Correspondencia: Edgar Gerardo Durán Pérez. Andalucía 80-A301. Colonia Álamos, 03400, México, DF. E-mail: edurandr@gmail.com

Recibido: octubre, 2007. Aceptado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Durán PEG, Rivera BC, Banda LMI y col. Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica. *Med Int Mex* 2008;24(2):89-97.

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

2) dolor abdominal (al menos grado 3, referido por el paciente, y valiéndose de una escala visual análoga con puntaje ascendente de dolor del 0 al 10); 3) demostración de grosor en la pared intestinal mayor de 4 mm (medición transversal) sobre más de 30 mm (de medición longitudinal) en cualquier segmento, demostrado por ultrasonografía.³

A los pacientes con enterocolitis neutropénica se les realizaron hemocultivos en medios de McConkey, gelosa sangre, gelosa chocolate y Sabouraud, coprocultivos en medio McConkey SS, en verde brillante y agar sangre. Se registraron las infecciones que padecían todos los pacientes incluidos en el estudio. La evaluación ultrasonográfica la efectuó un observador no ciego, con transductor convexo Siemens® de 3.5 megahertz, con rastreos longitudinales y transversales.

El esquema de quimioterapia lo determinó un médico especialista adscrito al servicio de hematología del Hospital General de México, según el tipo de neoplasia. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se registraron en una hoja de captura de datos.

Para el análisis del estudio se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis univariado para variables continuas se realizó con la prueba de la *t* de Student y para las variables nominales con χ^2 . Se calcularon razones de momios con intervalo de confianza del 95%, y los valores de *p* menor de 0.05 se consideraron significativos.

RESULTADOS

Se incluyeron 110 pacientes, 58 de ellos eran hombres (52.7%). Del total, 49 (44.5%) tuvieron diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L2 (LAL L2), 23 (20.9%) con linfoma no Hodgkin, 18 (16.4%) con leucemia mieloblástica aguda, 7 (6.4%) con linfoma de Hodgkin, 5 (4.5%) con leucemia granulocítica crónica, 5 (4.5%) con mieloma múltiple, 2 (1.8%) con leucemia linfoblástica aguda L3 (LAL L3), y 1 paciente (0.9%) con tricoleucemia. En la figura 1 se señalan las características generales de los pacientes incluidos en el estudio. De los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda, nueve pertenecieron a LAM M4, uno a LAM M1, cuatro a LAM M2, tres a LAM M3 y uno LAM M6.

A todos los pacientes se les administró tratamiento con agentes quimioterapéuticos a altas dosis, de acuerdo con

Cuadro 1. Características generales de los pacientes estudiados

	<i>n</i> (%)
Edad en años, md (\pm ds)	37.7 (\pm 19)
Masculinos	58 (52)
Tipo de neoplasia hematológica	
LAL-L2	49 (44.5)
LNH	23 (20.9)
LAM	18 (16.4)
LH	7 (6.4)
LGC	5 (4.5)
MM	5 (4.5)
LAL-L3	2 (1.8)
Tricoleucemia	1 (0.9)
Número de neutrófilos, md	476/mm ³
Número de plaquetas, md	16,300/mm ³
Número de linfocitos, md	562/mm ³
Esquemas de quimioterapia prescritos	
VAP-LAL	39 (35.)
CHOP	13 (11.8)
ARA-C, DAUNO	12 (10.9)
ARA-C, MITOX, ET	12 (10.9)
DEP	9 (8.18)
Hidroxiurea	4 (3.63)
VAD	3 (2.7)
Otros*	18 (16.36)
Infecciones documentadas	
Neumonía	24 (21.8)
Celulitis	5
Meningitis	3
Absceso periamigdalino	3
Absceso anorrectal	2
Herpes labial	1
Conjuntivitis	1
Fiebre	104 (96.4)
Dolor abdominal con irritación peritoneal	8 (7.2)
Diarrea	9 (8.2)
Mortalidad	11 (10)
Diagnóstico de enterocolitis neutropénica	8 (7.27)

md:media; ds: desviación estándar. LAL-L2: leucemia linfoblástica aguda L2. LNH: linfoma no Hodgkin. LAM: leucemia mieloblástica aguda. LH: linfoma de Hodgkin. LGC: leucemia granulocítica crónica. MM: mieloma múltiple. LAL-L3: leucemia linfoblástica aguda L3. VAP-LAL: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, L-aspar, prednisona. CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona. ARA-C, DAUNO: arabinósido de citosina, daunorubicina. ARA-C, MITOX, ET: arabinósido de citosina, mitoxantrona, ectoposido. DEP: dexametasona, ectopósido, platino. VAD: vincristina, adriamicina, dexametasona. * Otros: incluyen diversos esquemas que emplearon uno o más fármacos como adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina, dexametasona, ciclofosfamida, vincristina, mitoxantrona, L-aspar, talidomida, fludarabina y metotrexato.

el tipo de neoplasia a tratar (cuadro 1). El promedio del número total de neutrófilos fue de 476 por milímetro cúbico; la cifra de plaquetas promedio de 16,300 por milímetro cúbico y de linfocitos de 562 por mm^3 ; sin embargo, esas cifras variaron según los días de toma de muestra para su análisis, porque en muchas ocasiones no coincidían con el día de máxima aplasia medular inducida por medicamentos. Además, las cifras de plaquetas variaron según las transfusiones de concentrados plaquetarios administrados a cada paciente.

De los 110 pacientes incluidos, en ocho se realizó diagnóstico de enterocolitis neutropénica, con incidencia en un año de 7.27%. De éstos, seis (75%) eran hombres. La mortalidad en el grupo de pacientes con enterocolitis neutropénica fue de 62.5% (5 pacientes), de los que cuatro eran hombres. El diagnóstico de neoplasia hematológica en los pacientes con enterocolitis neutropénica fue, en cuatro de ellos, LAL L2 (3 masculinos), LAM M4 en tres de los casos (dos hombres) y LAL L3 en un paciente (figura 1). La media de comienzo de los síntomas de enterocolitis neutropénica posterior al inicio de la administración de fármacos quimioterapéuticos fue de 14.38 días, con desviación estándar de 3.15 días. En el cuadro 2 se muestran las características generales de los pacientes con y sin enterocolitis neutropénica.

Por lo que se refiere a la descripción de las características clínicas de los 110 pacientes con neutropenia, 106 tuvieron fiebre mayor de 38°C , en nueve se demostró síndrome diarreico, y ocho manifestaron dolor abdominal, con datos de irritación peritoneal. Los ocho pacientes diagnosticados con enterocolitis neutropénica tuvieron

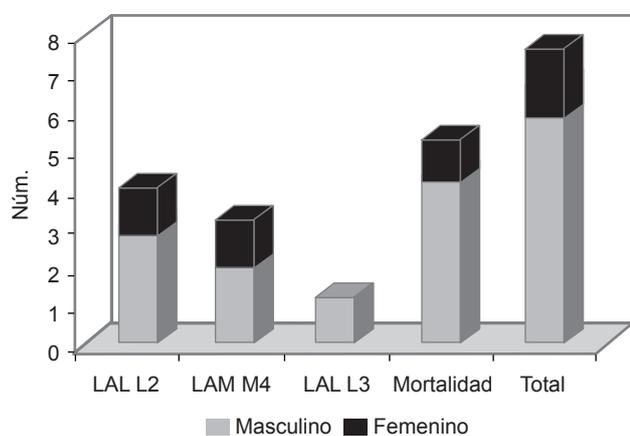


Figura 1. Sexo, diagnóstico y mortalidad de los pacientes con enterocolitis neutropénica.

neutropenia, fiebre, dolor abdominal con datos de irritación peritoneal y síndrome diarreico, en tres de ellos la diarrea fue con sangre, que se observó macroscópicamente (cuadro 2). A seis pacientes con enterocolitis neutropénica se les realizó ultrasonografía abdominal con foco principal en la fosa iliaca y el flanco derechos. El resultado de los seis estudios señaló el gran grosor de la pared intestinal. Sólo en dos pacientes fue mayor de 4 mm. En dos se encontró líquido libre en la cavidad abdominal. En dos pacientes con enterocolitis neutropénica no se pudieron realizar estudios de ultrasonido debido a las condiciones clínicas y por el desenlace fatal y rápido.

En 24 pacientes (21.8%) se demostraron otros procesos infecciosos, el más frecuente fue neumonía nosocomial en nueve, infección de tejidos blandos, como celulitis, en cinco, meningitis en tres, absceso periamigdalino en tres, absceso anorrectal en dos, un paciente con herpes labial y genital y otro con conjuntivitis (cuadro 1). En los casos de meningitis no se observaron ni se aislaron micobacterias.

La causa de muerte de los pacientes con enterocolitis neutropénica fue: choque séptico. A todos los pacientes con enterocolitis neutropénica se les realizaron coprocultivos y hemocultivo. En los coprocultivos practicados no hubo desarrollo de microorganismos; sólo dos reportes de hemocultivo señalaron la coexistencia de *Staphylococcus epidermidis* en uno y de *Escherichia coli* en otro paciente. A cuatro pacientes con enterocolitis neutropénica se les encontraron otras infecciones; en tres neumonía nosocomial y en otro absceso periamigdalino. En el cuadro 3 se señalan las características de los pacientes con enterocolitis neutropénica.

En los pacientes con enterocolitis neutropénica se utilizaron varios esquemas de antimicrobianos de amplio espectro, antimicóticos, como amfotericina B y fluconazol (cuadro 3). Sólo en dos casos de enterocolitis neutropénica se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos, de ellos uno falleció. A ningún paciente se le hizo procedimiento quirúrgico.

En el análisis de los pacientes con enterocolitis neutropénica (cuadro 4) se establece significado estadístico para la asociación entre LAM M4 y enterocolitis neutropénica, con riesgo de 9.6 veces más de padecer enterocolitis neutropénica en pacientes con diagnóstico de LAM M4 tratados con quimioterapia (razón de momios de 9.6, intervalo de confianza del 95% de 1.84-50, $p = 0.018$). También se observa significación para los datos clínicos,

Cuadro 2. Características generales de los pacientes con y sin enterocolitis neutropénica

	<i>Sin enterocolitis neutropénica</i>	<i>Con enterocolitis neutropénica</i>
Número	102	8
Media de edad en años	37.7	31.8
Masculinos	52	6
Tipo de neoplasia hematológica	102	8
LAL-L2	45	4
LNH	23	0
LAM	15	3
LH	7	0
LGC	5	0
MM	5	0
LAL-L3	1	1
Tricoleucemia	1	0
Media de neutrófilos	476/mm ³	167/mm ³
Media de plaquetas	16,300/mm ³	8,125/mm ³
Media de linfocitos	562/mm ³	317/mm ³
Esquemas de quimioterapia prescritos	102	8
VAP-LAL	35	4
CHOP	13	0
ARA-C, DAUNO	11	1
ARA-C, MITOX, ET	9	3
DEP	9	0
Hidroxiurea	4	0
VAD	3	0
Otros*	18	0
Infecciones documentadas	20	4
Neumonía	6	3
Celulitis	5	0
Meningitis	3	0
Absceso periamigdalino	2	1
Absceso anorrectal	2	0
Herpes labial	1	0
Conjuntivitis	1	0
Fiebre	96	8
Dolor abdominal con irritación peritoneal	0	8
Diarrea	1	8
Muertes	6	5
Choque séptico	4	5

EN: enterocolitis neutropénica. LAL-L2: leucemia linfoblástica aguda L2. LNH: linfoma no Hodgkin. LAM: leucemia mieloblástica aguda. LH: linfoma de Hodgkin. LGC: leucemia granulocítica crónica. MM: mieloma múltiple. LAL-L3: leucemia linfoblástica aguda L3. VAP-LAL: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, L-aspar, prednisona. CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona. ARA-C, DAUNO: arabinósido de citosina, daunorrubicina. ARA-C, MITOX, ET: arabinósido de citosina, mitoxantrona, ectopósido. DEP: dexametasona, ectopósido, platino. VAD: vincristina, adriamicina, dexametasona. * Otros: incluyen diversos esquemas que emplearon uno o más fármacos.

Cuadro 3. Características generales de los pacientes con enterocolitis neutropénica

	n (%)
Número	8 (100%)
Media de edad en años	31.8
Sexo M/F	6/2 (75/25)
Tipo de neoplasia hematológica	8 (100)
LAL-L2	4 (50)
LAM	3 (37.5)
LAL-L3	1 (12.5)
Fiebre	8 (100)
Dolor abdominal con datos de irritación peritoneal	8 (100)
Diarrea	8 (100)
Media de inicio de los síntomas de enterocolitis neutropénica, días, (± ds)	14.38 (± 3.15)
Mortalidad	6 (62.5)
Otras infecciones documentadas	4 (50)
Neumonía nosocomial	3 (37.5)
Absceso periamigdalino	1 (12.5)
Esquema antimicrobiano prescrito	
Imipenem/amikacina/vancomicina/metronidazol/antimicótico	3
Ceftazidima/amikacina/metronidazol/antimicótico	2
Ceftazidima/amikacina/metronidazol/imipenem	2
Ceftazidima/amikacina/vancomicina/antimicótico	1

ds: desviación estándar. LAL-L2: leucemia linfoblástica aguda L2. LAM: leucemia mieloblástica aguda. LAL-L3: leucemia linfoblástica aguda L3.

como dolor abdominal y diarrea ($p < 0.0001$), que los tuvieron todos los pacientes con enterocolitis neutropénica. Como se esperaba por los reportes de alta mortalidad en pacientes con enterocolitis neutropénica, se observó que un paciente con enterocolitis neutropénica tiene mayor riesgo de fallecer (razón de momios 26.6, intervalo de confianza del 95% de 5.1-139.1, $p < 0.0001$). No hubo significación estadística entre enterocolitis neutropénica y otras neoplasias hematológicas, ni al analizar con los esquemas de quimioterapia empleados, incluido el VAP-LAL (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, L-aspar, prednisona) que fue el más utilizado de acuerdo con la neoplasia que mayor frecuencia tuvo.

DISCUSIÓN

La incidencia de enterocolitis neutropénica en los pacientes con neoplasia que recibieron altas dosis de quimioterapia en este estudio fue menor al 10% (7.27%), y mayor a la reportada en la revisión realizada por Gorchluter y colaboradores³ de 5.3%. En esa revisión sistematizada se incluyó todo tipo de neoplasias; sin embargo, está reportado que pudiera ser mayor la incidencia en neoplasias de tipo hematológico, como las leucemias agudas.⁶ En este estudio, por el tipo de pacientes incluidos, puede explicarse el resultado de incidencia más alta. La mortalidad en nuestro estudio fue alta (62.5%) y similar a la señalada en series anteriores.^{1,3,10} Existe un estudio retrospectivo² que señala una mortalidad más baja (37%); sin embargo, los criterios de diagnóstico de enterocolitis neutropénica son diferentes a los de este estudio, se señalan diagnósticos de enterocolitis neutropénica como “probables” y definitivos.

Aunque se prescribieron antimicrobianos de amplio espectro, incluidos antimicóticos, no se pudo determinar si estos últimos influyeron en los dos casos de enterocolitis neutropénica que supervivieron al término del estudio, porque hubo cuatro pacientes más que fallecieron, a pesar del apoyo de dichos medicamentos. Se ha señalado que la prescripción de antimicóticos puede aumentar la supervivencia del paciente con enterocolitis neutropénica,¹³ porque los hongos son causa de enterocolitis neutropénica hasta en 6.2% de los casos.¹³ Con independencia de los posibles agentes infecciosos implicados en la causa de la enterocolitis neutropénica, se recomienda la prescripción de antibióticos de amplio espectro con alcance en contra de aerobios y anaerobios, incluido *Clostridium difficile*.¹⁴ Así se hace en el servicio de infectología del Hospital General de México donde a los pacientes de este estudio se les prescribieron, además de tomar en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas referentes al tratamiento de la neutropenia y fiebre en pacientes con neoplasias hematológicas.^{15,16}

No fue posible determinar un agente etiológico específico de enterocolitis neutropénica, a pesar de que dos reportes de hemocultivo señalaron la coexistencia de *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli*. Además, no se encontraron microorganismos en los coprocultivos de estos pacientes; esto se atribuyó al tratamiento previo con antimicrobianos, con base en el manejo comentado. Esto contrasta con el estudio de una serie retrospectiva que

Cuadro 4. Análisis de los pacientes con enterocolitis neutropénica

<i>Resultados</i>	<i>OR</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Enterocolitis neutropénica/sexo	0.347	0.67-1.79	NS
Enterocolitis neutropénica/tipo de neoplasia			NS
Enterocolitis neutropénica/LAM M6	0.99	0.97-1.01	NS
Enterocolitis neutropénica/LAM M2	0.961	0.92-0.99	NS
Enterocolitis neutropénica/LAM M1	0.99	0.97-1.01	NS
Enterocolitis neutropénica/LAM M4	9.6	1.84-50.0	0.018
Enterocolitis neutropénica/tricoleucemia	0.99	0.97-1.01	NS
Enterocolitis neutropénica/LH	0.931	0.88-0.98	NS
Enterocolitis neutropénica/LNH	0.775	0.69-0.86	NS
Enterocolitis neutropénica/MM	0.951	0.91-0.99	NS
Enterocolitis neutropénica/LAL L3	1.143	0.88-1.48	NS
Enterocolitis neutropénica/LAL L2	1.267	0.30-5.34	NS
Enterocolitis neutropénica/LGC	0.961	0.92-0.99	NS
Enterocolitis neutropénica/esquema de quimioterapia			NS
Enterocolitis neutropénica/esquema VAP LAL	1.914	0.45-8.12	NS
Enterocolitis neutropénica/USA	46.08	37.1-95.6	0.0001
Enterocolitis neutropénica/fiebre	0.961	0.92-0.99	NS
Enterocolitis neutropénica/dolor abdominal	7.341	3.65-8.92	0.0001
Enterocolitis neutropénica/diarrea	19.4	3.7-101.2	0.001
Enterocolitis neutropénica/muerte	26.6	5.1-139.1	0.0001
Muerte/sexo	0.500	0.19-12.8	NS
Muerte/diarrea	5.000	0.86-28.8	NS
Muerte/otras infecciones			NS
Muerte/esquema VAP-LAL	1.045	0.28-3.81	NS

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. NS: no significativa. USA: ultrasonido abdominal con grosor de la pared intestinal mayor a 4 mm. Esquema VAP-LAL: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, L-aspar, prednisona.

reportó desarrollo y aislamiento de gérmenes en 56% de los hemocultivos y 30% de los coprocultivos.² Se observó que la infecciones más frecuentes en pacientes con neutropenia con y sin enterocolitis neutropénica son la neumonía nosocomial y la celulitis. Esto se explica, en gran parte, por la inmunosupresión importante de los pacientes, el medio intrahospitalario y la invasión a sitios de acceso venoso, así como la flora de la región periamigdalina y anorrectal, para el caso de los abscesos.

A pesar de que se realizó ultrasonido abdominal para medición del grosor de la pared intestinal, no se reportó el tamaño total del grosor de la pared intestinal, ni su correlación con la gravedad del paciente. Estos datos son relevantes porque se ha reportado que el pronóstico de

una enterocolitis neutropénica es peor a mayor tamaño del grosor de la pared intestinal.¹⁷ Existen estudios que señalan que es preferible la realización de tomografía computarizada abdominal para determinar el grosor de la pared intestinal y otras complicaciones relacionadas con la enterocolitis neutropénica.¹⁸ En nuestro estudio no se realizaron tomografías abdominales.

La media de inicio de los síntomas de enterocolitis neutropénica de 14.38 días parece tener relación con el efecto máximo de algunos agentes quimioterapéuticos. Esta media concuerda con reportes previos en la bibliografía¹ que señalan como rango promedio de 10 a 14 días. No existen reportes acerca de que específicamente la LAM M4 implique mayor riesgo de enterocolitis neutropénica.

Será necesario realizar estudios de mayor dimensión y con mayor plazo, para determinar lo demostrado en este estudio. No hubo significación estadística entre enterocolitis neutropénica y el esquema de quimioterapia empleado, ni entre enterocolitis neutropénica con otro tipo de neoplasias. Sin embargo, se observa que hubo un discreto aumento en el riesgo de enterocolitis neutropénica para los pacientes con neoplasias LAL L2 y LAL L3. En cuanto a este resultado hay pocos reportes que comenten acerca del riesgo con LAL L2 y LAL L3 de padecer enterocolitis neutropénica.

CONCLUSIONES

La enterocolitis neutropénica es una complicación poco frecuente, pero con alta mortalidad en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. En quienes llegan a tener neutropenia debe considerarse esta posibilidad diagnóstica, en caso de dolor abdominal y fiebre, seguido del estudio de medición del grosor de la pared intestinal (con criterio mayor de 4 mm) por ultrasonido o tomografía abdominal. Por implicaciones económicas el ultrasonido puede ser la primera opción.

No puede señalarse un agente microbiológico causal específico porque es difícil el aislamiento de microorganismos por medio de hemocultivos o coprocultivos. Todos los pacientes con enterocolitis neutropénica cuentan, previamente, con tratamiento antimicrobiano. Faltan reportes de ensayos clínicos que comparen el tratamiento quirúrgico con el conservador. No se ha reportado en estudios previos el riesgo mayor de padecer enterocolitis neutropénica en pacientes con LAM M4, ni en otras neoplasias hematológicas, como pudiera ser LAL L2. Son demasiados los fármacos quimioterapéuticos implicados en la neutropenia y la enterocolitis neutropénica; por tanto, todos los esquemas que se utilicen para una neoplasia hematológica confieren riesgo de enterocolitis neutropénica; sin embargo, es necesario establecer si algunos esquemas específicos de quimioterapia llevan a un riesgo mayor.

Aunque está establecida la prescripción de antimicrobicos, además de antibióticos de amplio espectro como parte del tratamiento de pacientes con enterocolitis neutropénica, consideramos que no existe un esquema antimicrobiano ideal para pacientes con enterocolitis neutropénica, porque es necesario tomar en cuenta otras

infecciones agregadas que pudiera tener el paciente, hemocultivos en caso de reportarse con desarrollo, el antibiograma, alergias a ciertos antimicrobianos, disponibilidad en el hospital, etcétera.

Se recomienda el apego a guías de tratamiento de pacientes con neutropenia y fiebre, así como la consulta al comité de infectología de cada hospital. En cuanto a los factores estimulantes de colonias de granulocitos no está demostrado que su indicación mejore el cuadro clínico de enterocolitis neutropénica. Su indicación en estos casos está limitada al costo, disponibilidad en cada unidad hospitalaria y posibles efectos adversos.

En virtud del pronóstico de enterocolitis neutropénica es necesario el tratamiento multidisciplinario de especialistas en hematología, medicina interna, infectología, cirugía, apoyo de banco de sangre y unidad de cuidados intensivos con aislamiento del paciente.

Agradecimientos: a todos los médicos del servicio de hematología del Hospital General de México por su valiosa colaboración y participación en este estudio.

REFERENCIAS

1. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:44-47.
2. Cardona AF, Combariza JF, Reveiz L, Ospina EG, et al. Características clínicas y microbiológicas de la colitis neutropénica en adultos con neoplasias hematológicas del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá (Colombia). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:462-66.
3. Gorchluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systemic analysis of evidence quality. *Eur J Hematol* 2005;75:1-13.
4. Bibbo C, Barbieri RA, Deitch EA, Brolin RE. Neutropenic enterocolitis in a trauma patient during antibiotic therapy for osteomyelitis. *J Trauma* 2000;49:760-63.
5. Peña RY, García GR, Salgado MA, Parraguirre S y col. Enterocolitis neutropénica, una serie de casos de autopsias. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001;58:153-62.
6. Hogan WJ, Letendre L, Litzow MR, Tefferi A, et al. Neutropenic colitis after treatment of acute myelogenous leukemia with idarubicin and cytosine arabinoside. *Mayo Clin Proc* 2002;77:760-2.
7. Cunningham SC, Fakhry K, Bass BL, Napolitano LM. Neutropenic enterocolitis in adults: case series and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2005;50:215-20.
8. Gorchluter M, Marklein G, Hofling K, et al. Abdominal infections in patients with acute leukemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Hematol* 2002;117:351-58.

9. Salazar R, Sola C, Maroto P, et al. Infections complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:27-33.
10. Hsu TF, Huang HH, Hung-Tsang Yen D, Kao WF, et al. ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia. *Am J Emerg Med* 2004;22:276-79.
11. Cardona AF, Ramos PL, Casasbuenas A. From case reports to systematic reviews in neutropenic enterocolitis. *Eur J Hematol* 2005;75:445-46.
12. Soriano Rojas J, Carrera González E, Vicuña González RM, Jarrow Becerra L, y col. Enterocolitis neutropénica. Estudio de 16 casos en pacientes con leucemia en un periodo de 12 años. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1996;59:15-18.
13. Gorchluter M, Mey U, Strehl J, Schmitz V, et al. Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systemic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adults patients. *BMJ Infections Dis* 2006;6:35.
14. National Comprehensive Cancer Network. Fever and neutropenia. *Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2005;1:MS1-28.
15. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005;40:S253-6.
16. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
17. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 2001;19:756-61.
18. Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology* 2003;226:668-74.

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

Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en hospitales de la Ciudad de México. Estudio multicéntrico

Alfredo Cabrera Rayo,* Oscar Martínez Olazo,* Guadalupe Laguna Hernández,* Ricardo Juárez Ocaña,* Vicente Rosas Barrientos,* Jorge Loria Castellanos,** Raúl Medellín García,*** Raúl Cerón Juárez,**** Fernando Sánchez Mata,**** Luis Álvarez Torrecilla,¹ Uriel Rumbo Nava¹

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad vascular cerebral constituye uno de los principales problemas de salud pública en países industrializados y en vías de industrialización. En México se carece de estudios suficientes que permitan conocer el comportamiento epidemiológico de esta enfermedad.

Objetivos: describir y analizar las variables epidemiológicas en un grupo específico de pacientes con enfermedad vascular cerebral admitidos en hospitales de la Ciudad de México.

Pacientes y método: estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional que consistió en la revisión de expedientes clínicos y estudios tomográficos de pacientes que ingresaron durante el año 2005 a cinco hospitales de la Ciudad de México con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral. El análisis incluyó variables de: edad, género y otros factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular y tabaquismo. El pronóstico se estableció como alta por mejoría o defunción.

Resultados: el diagnóstico se realizó en 669 pacientes de 39 a 99 años de edad (media: 72 años [desviación estándar 12.10]); 286 eran mujeres (42.7%). Se reportaron 488 casos de tipo isquémico (72.94%), 135 hemorragias parenquimatosas (20.17%) y 46 hemorragias subaracnoideas (6.8%). El territorio más afectado fue el de la arteria cerebral media (84.30%) y la hipertensión arterial sistémica fue el factor de riesgo más frecuente en este grupo de pacientes. La media en días de estancia hospitalaria fue de 9.87 (desviación estándar: 9.57) y la mortalidad se reportó en 26% (174 pacientes).

Conclusión: este estudio proporciona información epidemiológica nueva y confiable de un problema globalizado de salud pública. El envejecimiento de nuestra población junto con la combinación de otros factores de riesgo aumentan la frecuencia de enfermedad vascular cerebral.

Palabras clave: enfermedad vascular cerebral, epidemiología.

ABSTRACT

Background: Cerebrovascular disease is a major public health problem in both industrialized countries and developing nations. In Mexico there are not enough studies to know the epidemiological behaviour of this disease.

Objectives: To describe and analyze epidemiological variables in a specific group of patients with cerebral vascular disease admitted to hospitals in Mexico City.

Patients and methods: In a multicenter, retrospective and observational study, the coordinators of each school reviewed tomographic studies and clinical records of patients admitted in five hospitals in Mexico City with the diagnosis of cerebral vascular disease in 2005. The analysis included the following variables: age, gender and other cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, smoking and atrial fibrillation. The prognosis was established as discharge due to improvement or death.

Results: The diagnosis was made in 669 patients aged 39 to 99 years (mean: 72 years [SD 12.10]). Of these, 286 were women (42.7%). It was reported 488 cases of ischemic type (72.94%), 135 parenchymal haemorrhages (20.17%) and 46 subarachnoid haemorrhages (6.8%). The territory of the middle cerebral artery was the most commonly affected (84.30%) and systemic arterial hypertension was the most common risk factor in this group of patients. The average days of hospital stay was 9.87 (standard deviation: 9.57) and mortality was reported in 26% (174 patients).

Conclusion: Our study provides epidemiological information of a new and reliable global public health problem. The ageing of our population coupled with the combination with other risk factors increase the frequency of cerebral vascular disease.

Key words: cerebrovascular disease, epidemiology.

* Médico internista. Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

** Médico especialista en medicina de urgencias. Hospital General de Zona número 25, IMSS.

**** Medicina Interna. Hospital General Fernando Quiroz, ISSSTE.

**** Medicina Interna. Hospital General Tacuba, ISSSTE.

¹ Medicina Interna. Hospital General de Ticomán, SSGDF.

Politécnico Nacional 1669. Colonia Magdalena de las Salinas, 07760, México, DF. E-mail: cabrerarayoalfredo@yahoo.com.mx
Recibido: octubre, 2007. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Cabrera RA, Martínez OO, Laguna HG, Juárez OR y col. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en hospitales de la Ciudad de México. Estudio multicéntrico. Med Int Mex 2008;24(2):98-103.

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

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE. Unidad de Cuidados Intensivos. Av. Instituto

El término enfermedad vascular cerebral engloba un conjunto de trastornos clínicos de manifestación casi siempre súbita debidos al aporte insuficiente de sangre al cerebro. Se le denomina enfermedad vascular cerebral establecida cuando los síntomas persisten durante 24 horas o más y ataque isquémico transitorio si los síntomas remiten en menos de un día.¹ Es un grave problema de salud pública internacional porque representa la tercera causa de muerte en países industrializados, sólo precedida por las enfermedades cardíacas y los tumores malignos.² Su incidencia mundial es de 1.5 a 4 casos por cada 1,000 habitantes, y la prevalencia de 8-20 por cada 1,000 habitantes.³

En Estados Unidos se registran cada año 700,000 casos de enfermedad vascular cerebral. Se considera que el accidente cerebrovascular es la tercera causa de muerte en ese país, donde aproximadamente 200,000 personas fallecen al año como consecuencia de este padecimiento.⁴ Esta enfermedad implica gastos monetarios cuantiosos. Durante el año 2004 el costo por atención directa e indirecta de los 4.8 millones de pacientes estadounidenses con esta enfermedad fue de 53,600 millones de dólares.⁵ Se estima que aproximadamente 20% de los supervivientes requieren cuidados especiales durante tres meses después del evento y casi 30% quedan con una discapacidad grave permanente.^{6,7}

En España, la enfermedad vascular cerebral, junto con la enfermedad de Parkinson y la demencia constituyen 50% de las discapacidades en personas ancianas.⁸ La incidencia en España es parecida a la de países vecinos; es decir, 176 casos por cada 100,000 habitantes; sin embargo, esta tendencia va en aumento, quizá debido a la mayor esperanza de vida de los habitantes de ese territorio.

Por lo que se refiere al tipo de accidente cerebrovascular, en España se reporta que aproximadamente 80% de los eventos son isquémicos, 10% hemorragia parenquimatosa y el 10% restante incluye hemorragia subaracnoidea y accidente cerebrovascular en pacientes en quienes no se determinó si fueron isquémicos o hemorrágicos, por falta de información en el expediente clínico.

En Estados Unidos, los accidentes cerebrovasculares originan cada año alrededor de 200,000 muertes, de éstos 70% son isquémicos, 27% hemorrágicos y el resto de causa no establecida.⁹

En México, durante el decenio de 1970 la enfermedad vascular cerebral se reportó como la séptima causa de

muerte, con tasa de 24.7 defunciones por cada 100,000 habitantes.¹⁰ En el transcurso de los años 1990 a 2000 la enfermedad vascular cerebral estuvo entre las primeras ocho causas de muerte en el país y entre las primeras cinco causas de muerte en la Ciudad de México, superada por padecimientos cardíacos, tumores, diabetes mellitus, accidentes y enfermedades hepáticas (figura 1). En ese mismo periodo fue la cuarta causa de muerte en personas mayores de 65 años y la séptima en individuos de 15 a 65 años de edad. En el año 2003 fue la sexta causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres (26,892 defunciones totales).

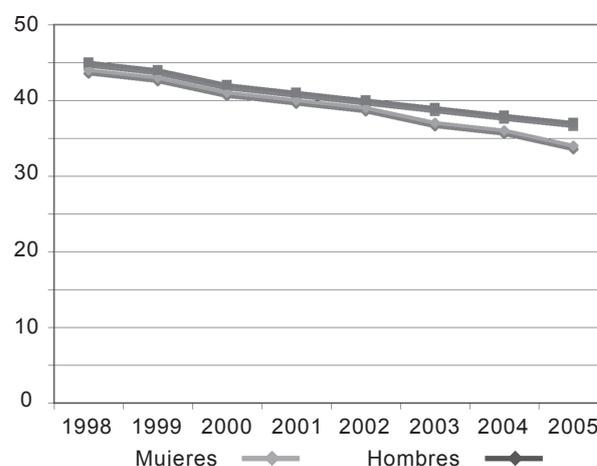


Figura 1. Mortalidad por enfermedades cerebrovasculares, México 1998-2005 (tasas estandarizadas x 100,000).

Este trabajo se efectuó con el propósito de describir y analizar las variables epidemiológicas en un grupo específico de pacientes con enfermedad vascular cerebral admitidos en hospitales de la Ciudad de México.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional, diseñado para evaluar variables epidemiológicas que permitan, mediante el análisis de una población específica, conocer el comportamiento de la enfermedad vascular cerebral en la Ciudad de México durante el año 2005. El análisis incluye variables de edad, género y los factores de riesgo: hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular y tabaquismo. Se evalúan los días de estancia hospitalaria y el pronóstico con base en el alta por mejoría o defunción.

De acuerdo con los datos del Censo General de Población del 2005, la Ciudad de México estaba poblada por 8,720,916 habitantes¹¹ (figura 2).

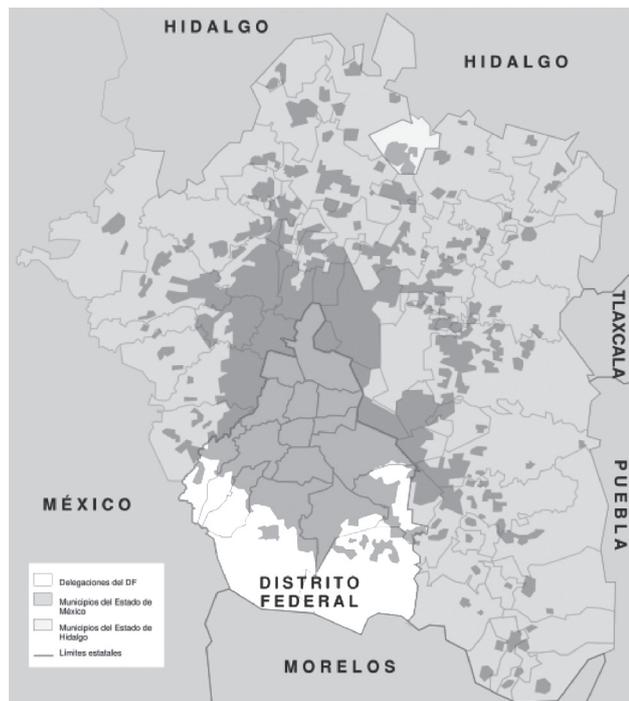


Figura 2. Mapa del Distrito Federal.

La atención médica se ofrece, mayoritariamente, mediante tres instituciones de salud: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal (SSGDF).

Para establecer el control estricto en la obtención de datos se aplicaron los criterios de Alpert. Estos criterios incluyeron: *a)* definiciones estandarizadas para todos los centros, *b)* selección de hospitales y médicos investigadores, *c)* envío electrónico, o en disco compacto, de los datos obtenidos del expediente clínico al investigador principal del proyecto, *d)* evaluación por un investigador independiente, experto en estadística, de los datos recolectados, *e)* actuación de los coordinadores de cada hospital con ética y profesionalismo en la recolección, evaluación y envío de los datos solicitados.

Se consideraron caso los pacientes que cumplieron con el criterio de enfermedad vascular cerebral persistente: déficit neurológico focal, agudo y persistente durante más

de 24 horas. Los pacientes se consideraron para el estudio si tenían, por lo menos, 15 años de edad, cumplían el criterio clínico de enfermedad vascular cerebral confirmada con tomografía de cráneo y estuvieran hospitalizados en alguno de los nosocomios participantes. Se excluyeron los casos de isquemia cerebral transitoria y los que salieron del hospital sin un diagnóstico preciso de enfermedad vascular cerebral.

El tipo de enfermedad vascular cerebral se clasificó en: 1) isquémica, 2) hemorragia parenquimatosa y 3) hemorragia subaracnoidea.

Los investigadores coordinadores de cada hospital revisaron el expediente clínico de cada caso, junto con los estudios de tomografía de cráneo.

Centros hospitalarios

Se invitó a participar a los investigadores médicos de hospitales de segundo y tercer nivel de atención de diferentes instituciones con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad vascular cerebral. La incorporación de hospitales de diversas instituciones permitió estudiar una población representativa de la Ciudad de México y evitar sesgos de selección.

Se analizaron los datos de pacientes ingresados a hospitales regionales y generales de la Ciudad de México durante el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre del año 2005. Los hospitales participantes del ISSSTE incluyeron el Hospital Regional 1º de Octubre, Hospital General Tacuba y Hospital General Fernando Quiroz; por parte del IMSS el Hospital General de Zona número 25 y por la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal el Hospital General de Ticomán.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron 5,999 pacientes de los cinco hospitales participantes. De ellos, 669 cumplieron los criterios para enfermedad vascular cerebral y por ello se incluyeron para el análisis. La prevalencia de enfermedad vascular cerebral en la población estudiada fue de 11.15%.

Características demográficas

De los 669 pacientes, 383 casos (57.2%) fueron pacientes masculinos. Los límites de edad fueron 39 y 99 años (media: 72 años [desviación estándar 12.10]). La distribución

por grupos de edad fue: 30-40: 2 pacientes (0.30%), 41-50: 25 pacientes (3.7%); 51-60: 101 pacientes (15%), 61-70: 178 pacientes (26.5%); 71-80: 205 pacientes (30.6%); 81-90: 133 pacientes (19.9%) y mayores de 90 años, 25 pacientes (3.7%, figura 3).

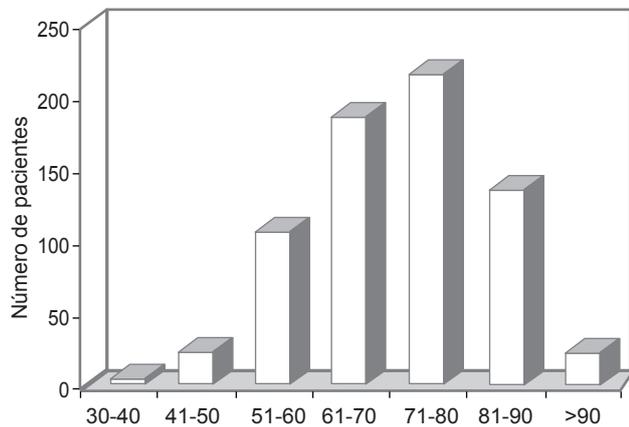


Figura 3. Distribución por grupos de edad.

Tipo y localización anatómica

Al ingreso al servicio de urgencias a todos los pacientes incluidos al estudio se les hizo evaluación neurológica completa y tomografía de cráneo. El porcentaje de tipo de accidente cerebrovascular fue: 72.94% (488 pacientes) isquémicos, 20.17% (135 pacientes) hemorrágicos y 6.8% (46 pacientes) con hemorragia subaracnoidea (figura 4).

La arteria cerebral afectada con más frecuencia fue la cerebral media, con 564 casos (84.3%) demostrados por clínica y tomografía, seguidos por 75 eventos en territorio de la arteria cerebral posterior (11.21%) y, por último, 30 casos en territorio de la arteria cerebral anterior (4.48%, figura 5).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo evaluados en este trabajo fueron: hipertensión arterial en 379 pacientes con accidente cerebrovascular (56.65%), diabetes mellitus tipo 2 en 283 pacientes (42.30%), fibrilación auricular en 102 pacientes (15.24%) y tabaquismo en 29 individuos (4.33%, figura 6).

Pronóstico en hospitalización

El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 9.87 (desviación estándar 9.57 días), y la tasa de mortalidad intrahospitalaria se reportó en 29.0% (174 casos).

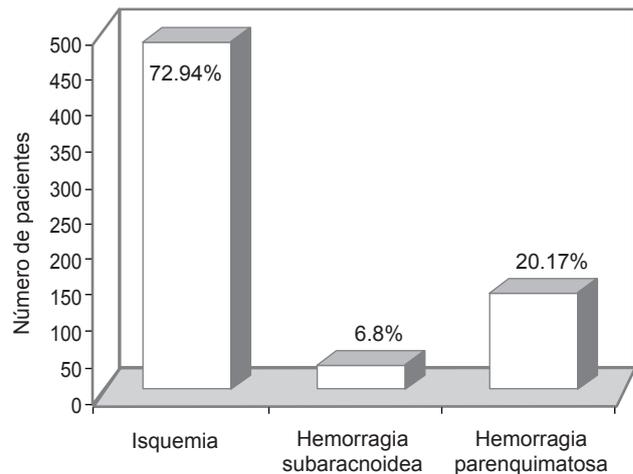


Figura 4. Frecuencia de accidente cerebrovascular de acuerdo al tipo.

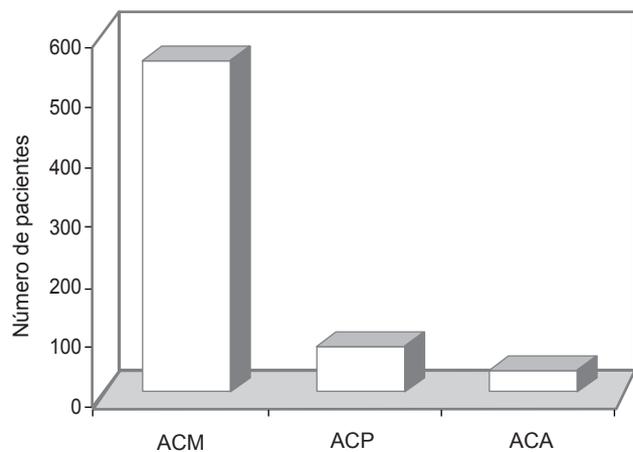


Figura 5. Localización anatómica del accidente cerebrovascular de acuerdo con el territorio de la arteria cerebral. ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; ACA: arteria cerebral anterior.

DISCUSIÓN

En estudios previos se demuestra que la incidencia de enfermedad vascular cerebral se relaciona estrechamente con la edad. Está reportado que la incidencia es de 22 por cada 10,000 en individuos de 45 a 54 años de edad y aumenta a 83 por cada 10,000 de 65 a 74 años de edad.³ Otras publicaciones reportan que, aproximadamente, 30% de estos eventos suceden en personas menores de 65 años y el resto (70%) en mayores de 65 años de edad. En la investigación que aquí se reporta 57.1% de los casos (381

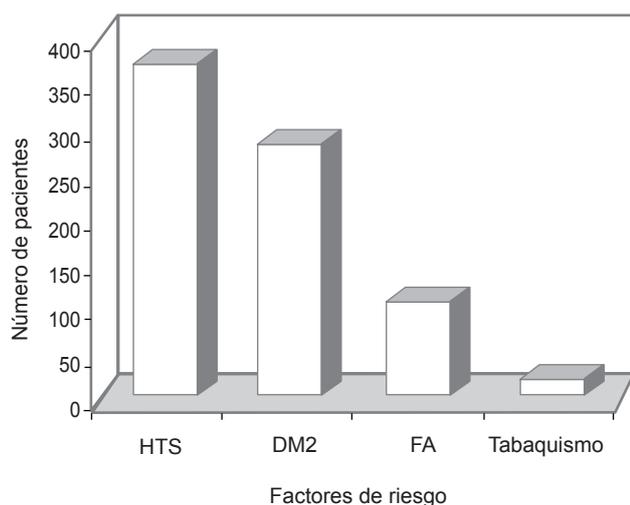


Figura 6. Factores de riesgo presentes al momento del estudio. HTS: hipertensión arterial sistémica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FA: fibrilación auricular.

pacientes) sucedieron en individuos de 60 a 80 años de edad. Hace poco, Seshadri y colaboradores reportaron una cohorte de 4,897 pacientes del estudio Framingham libres de enfermedad vascular cerebral al cumplir 55 años de edad y que tuvieron un seguimiento bianual durante 51 años. Uno de los objetivos fue evaluar el riesgo de padecer enfermedad vascular cerebral relacionada con la edad. Durante el tiempo de seguimiento 18% (875 personas) de los participantes tuvo un evento vascular cerebral. La edad con mayor riesgo fue entre 55 y 75 años, dato semejante al reportado en nuestro trabajo. También hay coincidencia en que después de los 80 años de edad el accidente cerebrovascular sólo disminuye discretamente en comparación con grupos de menor edad. En este estudio, 158 pacientes (23.7%) mayores de 80 años tuvieron accidente cerebrovascular y 178 pacientes (20.3%) del estudio de Seshadri y su grupo. Mientras la incidencia de accidente cerebrovascular aumenta con la edad, la expectativa de fallecer lo hace más rápido, por lo que suponemos que suceden menos eventos después de los 80 años de edad.¹³ La hipertensión arterial sistémica constituye el factor de riesgo más importante para eventos isquémicos y hemorrágicos; de hecho, se reporta que la hipertensión incrementa el riesgo relativo de accidente cerebrovascular 3.1 en hombres y 2.9 en mujeres, en comparación con pacientes normotensos. Además, el riesgo atribuible para enfermedad vascular cerebral es de 56% para hipertensos hombres y 66% para mujeres hipertensas.^{14,15} De los

5,999 pacientes evaluados en este trabajo, 666 tuvieron enfermedad vascular cerebral y, de ellos, 379 (57%) tenían hipertensión arterial, 239 hombres (63%) y 140 mujeres (36.9%). Esto demuestra mayor proporción en hombres que en mujeres, tal y como podría esperarse de acuerdo con lo señalado en otras publicaciones.¹⁶

La hipertensión arterial participa, de manera relevante, en la fisiopatogenia de la enfermedad vascular cerebral porque aumenta la posibilidad de embolismo arteria-arteria, acelera la cardiopatía por insuficiencia, agrava la aterosclerosis en arterias cerebrales y produce lipohialinosis en arterias penetrantes, lo que favorece la oclusión arterial y la hemorragia por rotura.¹⁷

La diabetes mellitus es otro factor que incrementa el riesgo de enfermedades cardio-cerebro-vasculares. Hace más de dos décadas se identificó que la enfermedad vascular cerebral es 2.5 a 4 veces más frecuente en diabéticos que en personas sin trastornos en el metabolismo de la glucosa.¹⁵ En nuestro estudio, la diabetes se registró en 284 pacientes (42.6%), lo que significa que es el segundo factor de riesgo más importante. Los diabéticos tienen mayor susceptibilidad a la aterosclerosis, además de mayor coexistencia con factores aterogénicos.

La fibrilación auricular la padecieron 102 pacientes (15.24%), cifra semejante a la reportada por Foulkes y su grupo en el NINCDS,⁹ y cardioembolismo 14%. Otros autores también consideran a la fibrilación auricular la principal causa de enfermedad vascular cerebral cardioembólica.¹⁸

El tabaquismo es un importante factor de riesgo modificable. En un metanálisis de 32 estudios, el riesgo relativo de enfermedad vascular cerebral en pacientes fumadores fue de 1.5, con relación estrecha entre infarto aterotrombótico e índice tabáquico.¹⁹ En nuestro estudio sólo 4.33% de los pacientes afectados por enfermedad vascular cerebral eran fumadores, 49% de ellos tuvo un evento isquémico y 51% uno hemorrágico. Estos resultados son parecidos a los del estudio MRFIT, donde la enfermedad vascular cerebral tuvo igual frecuencia en todas sus formas clínicas.²⁰

A pesar de que los días de estancia intrahospitalaria fueron, en promedio, 9.87, en algunos pacientes se prolongó más allá de dos meses debido a complicaciones nosocomiales (dato no publicado), lo que incrementa el costo económico de la atención. Si bien en México se carece de estudios recientes del costo económico de esta enfermedad, se reporta que en Estados Unidos, durante el

año 2004, la atención directa o indirecta de pacientes con enfermedad vascular cerebral implicó un gasto de 5,360 millones de dólares.⁵

La mortalidad intrahospitalaria reportada para este trabajo fue de 29%, cifra parecida a la comunicada por otros autores.^{21,22} Las causas de mortalidad incluyeron las generadas por el mismo evento agudo y por complicaciones infecciosas nosocomiales.

CONCLUSIÓN

El grupo de población analizado en este estudio es representativo del resto de la población de la ciudad, porque incluye a personas atendidas por los tres grandes sistemas de salud en México.

Este estudio proporciona información epidemiológica nueva y confiable de un problema complejo de salud pública en México y otras naciones. El envejecimiento de nuestra población, aunado a la combinación con otros factores de riesgo cardiovascular, favorece el incremento continuo de la prevalencia de enfermedad vascular cerebral. Este proceso es causa importante de muerte que merece reforzar los mecanismos necesarios para su prevención y tratamiento oportunos.

REFERENCIAS

- Smith WS, Johnson SC, Easton JD. Cerebrovascular diseases. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005;pp:2372-93.
- Tegos TJ, Kalodiki E, Daskalopoulou SS, Nicolaidis AN. Stroke. *Epidemiology, clinical picture and risk factors*. *Angiology* 2000;51:793-808.
- Ramiro M, Prieto P, Sardíñas JJ. Enfermedad vascular cerebral. En: Ramiro M, Lifshitz A, Halabe J, Frati A, editores. *El Internista. Medicina Interna para Internistas*. México: Nieto Editores, 2008;pp:1035-47.
- Brown DL, Boden-Albala B, Langa KM, Lisabeth LD, et al. Projected cost of ischemic stroke in the United States. *Neurology* 2006;67:1-1.
- American Heart Association. Heart disease and stroke. Statistics update 2004. <http://www.americanheart.org>. Accessed 7/1/04
- Lauria G, Gentile M, Faceta G, et al. Incidente and prognosis of stroke in the Belluno Province, Italy. *Stroke* 1995;26:1787-93.
- García CC. En: Ramiro Hernández M, Saita Kamino O, editores. *Temas de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill, 1996;pp:3-14.
- Arboix A, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Acute stroke in very old people: clinical features and predictors of in-hospital mortality. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:36-41.
- Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, et al. The Stroke Data Bank: Design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988;19:547-54.
- Ruiz Matus C, Meneses González F. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México. *Bol Mens de Epidemiol, Sistema Nacional de Salud*, 1993;8:113.
- www.inegi.gob.mx. Censo de población y vivienda 2005.
- Broderick JP, Phillips SJ, Whisnant JP. Incidente rates of stroke in the eighties: the end of the decline in stroke? *Stroke* 1989;20:577-84.
- Seshadri S, Beiser A, Kelly M, Kase C, et al. The lifetime risk of stroke. Estimates from the Framingham Study. *Stroke* 2006;37:345-50.
- Suárez JL, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2006;354:387-96.
- Miranda L. Factores de riesgo. En: Ramiro Hernández M, Saita Kamino O, editores. *Temas de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill, 1996;pp:35-46.
- Reunanen A, Aho K, Aromaa A, Knekt P. Incidente of stroke in a Finnish Prospective Population Study. *Stroke* 1986;17:675-81.
- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and brain. *Arch Intern Med* 1992; 152:938.
- Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J. Stroke. *Lancet* 2003;362:1211-24.
- Shinton R, Beeper G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 1989;25:789-94.
- Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, et al. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the multiple risk factor intervention trial. *Circulation* 1988;77:504-14.
- Ricci S, Grazia M, Guereini G, Rucireta P, et al. First year results of a Community Based Study of Stroke Incidence in Umbria, Italy. *Stroke* 1989;20:853-57.
- Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342.

Evaluación de la técnica de reanimación cardio-pulmonar básica, en adultos y niños, entre los médicos internos de pregrado de tres hospitales de la ciudad de Santiago de Querétaro

Haydee Montserrat Gallardo M,* Paola Mayra Ripa G,* Oskar H Pérez de la Orta,* Eliodoro Castro Montes,** Juan Manuel Fraga Sastrías,***,**** Enrique Asensio Lafuente***,1

RESUMEN

Antecedentes: la reanimación cardiopulmonar consiste en una serie de maniobras mecánicas y farmacológicas para restablecer la circulación y la respiración espontáneas en un paciente que ha sufrido un paro cardiorrespiratorio. Para realizar eficientemente estas maniobras se necesitan conocimientos y destrezas específicas. En el hospital es donde más mueren pacientes por paro cardiorrespiratorio porque no se espera que ello suceda. Ésta es la razón por la que todo el personal de salud debe saber aplicar las maniobras de reanimación cardiopulmonar.

Objetivo: evaluar el grado de conocimiento de la técnica de reanimación cardiopulmonar básica que poseen los médicos internos de pregrado en maniqués para reanimación cardiopulmonar.

Participantes y método: participaron 64 médicos internos de pregrado de tres hospitales de Querétaro. El método de estudio fue observacional, transversal y descriptivo. Con la lista de cotejo de la American Heart Association se evaluó la técnica de reanimación cardiopulmonar básica en maniqués de niño y adulto.

Resultados: la evaluación de la aplicación del método de reanimación cardiopulmonar básica mostró que 3.1 y 1.6% de los médicos internos de pregrado completaron satisfactoriamente las listas en adulto y niño, respectivamente.

Conclusión: los médicos internos de pregrado de los hospitales del estado de Querétaro no conocen satisfactoriamente la técnica de reanimación cardiopulmonar básica para niños y adultos.

Palabras clave: técnica de reanimación cardiopulmonar de adultos y niños, maniqués para reanimación cardiopulmonar, médicos internos de pregrado, paro cardíaco, adiestramiento.

ABSTRACT

Background: Cardiopulmonary resuscitation (CPR) are the mechanic and pharmacological maneuvers destined to reestablish spontaneous circulation and breathing in a patient that has suffered a cardiac arrest. To carry out efficiently these maneuvers, it is necessary to acquire specific knowledge and skills. It has been demonstrated that among hospitalized patients, those who have higher mortality are the ones in whom a cardiac arrest is not expected, this is why it is recommended for all health personnel to know basic and advanced cardiopulmonary resuscitation.

Objective: To evaluate the degree of knowledge of the technique of basic cardiopulmonary resuscitation that the medical interns possess on professional cardiopulmonary resuscitation mannequins.

Participants and methods: An observational, transversal and descriptive study was carried out. Sixty-four medical interns in three hospitals in the city of Queretaro participated. The adult and pediatric basic cardiopulmonary resuscitation technique was evaluated on professional mannequins according to the American Heart Association's checklist.

Results: The evaluation of adult and pediatric basic cardiopulmonary resuscitation showed that 96.9% and 98.4% of the medical interns require more practice since only 3.1% and 1.6% of them completed the respective checklist.

Conclusion: Medical interns do not possess neither complete knowledge nor the skills required to adequately perform basic cardiopulmonary resuscitation.

Key words: adult and pediatric cardiac resuscitation techniques, cardiopulmonary resuscitation mannequins, medical internship, cardiac arrest, training.

La reanimación cardiopulmonar consiste en maniobras mecánicas y farmacológicas dirigidas a restablecer la circulación y respiración espontáneas en un paciente que ha sufrido paro cardiorrespiratorio. La técnica básica de reanimación cardiopulmonar combina la ventilación artificial y las compresiones torácicas sin intervenciones farmacológicas o maniobras invasoras. Para realizar estas maniobras con eficiencia se requieren destrezas y conocimientos específicos y practicarlas con frecuencia.¹ En los hospitales mueren muchos pacientes por paro cardiorrespiratorio porque no se espera que suceda.²

La técnica de reanimación cardiopulmonar se le enseña a muchas personas, incluso a quienes no tienen una formación para atención de la salud. En 1960 Kouwenhoven, Jude y Nickerbocker describieron la técnica que hoy más se utiliza.^{3,4} El tiempo ha demostrado que la temprana y correcta aplicación de esta técnica evita la muerte en un porcentaje significativo de personas en paro cardiorrespiratorio.^{5,6}

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte no relacionada con traumatismos en los países industrializados. Se estima que la muerte súbita por causas cardiovasculares abarca entre 50 y 70% de todas muertes de causa cardiovascular.^{2,7-12} En Estados Unidos representa entre 225,000 y 400,000 muertes anuales.¹³ Se estima que de 360,000 a 400,000 personas sufrirán un paro cardíaco durante un episodio de

hospitalización y recibirán reanimación cardiopulmonar.¹⁴ En México se carece de estadísticas confiables, aunque se calculan de 33,000 a 50,000 muertes súbitas anuales.¹² Se desconocen los datos referentes a la cantidad de paros cardíacos hospitalarios.

La reanimación cardiopulmonar temprana es decisiva en la cadena de supervivencia descrita en 1991,^{5,6,15} porque aumenta el periodo durante el que puede conseguirse la desfibrilación exitosa en un paciente con fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso.¹⁶ Si la técnica no se realiza correctamente, aumenta el riesgo de muerte.¹⁷ Actuar inmediatamente en un paro cardiorrespiratorio aumenta las posibilidades de supervivencia de los pacientes, porque éstas se reducen entre 7 y 10% cada minuto que el paciente permanece sin reanimación.^{3,18} Los médicos internos de pregrado, al igual que otros profesionales del área de la salud y como miembros de la cadena de supervivencia, deben conocer y acumular experiencia en la aplicación de esta técnica.

La adquisición de nuevas habilidades, y la retención de las mismas, suelen ser insuficientes después de un adiestramiento convencional en reanimación cardiopulmonar.^{2,19} Las habilidades psicomotoras requeridas son complejas y demandantes. Los contenidos de los cursos no se adaptan a lo que los grupos de estudiantes necesitan saber y pocos instructores y facilitadores del aprendizaje han sido capacitados para enseñar. Esto hace que se reduzca el tiempo de práctica y la supervisión y retroalimentación sean insuficientes.² Es indiscutible que la técnica de reanimación cardiopulmonar siempre debe tenerse en mente y practicarla regularmente en modelos para que no se olvide.^{13,20} Los estudios que evalúan el tiempo de retención demuestran que el conocimiento se pierde entre seis meses y un año después del último curso.^{13,21} En muchos hospitales es obligatorio que el personal esté suficientemente capacitado y actualizado en la aplicación de técnicas de reanimación cardiopulmonar básica de acuerdo con las guías internacionales para reanimación, aunque los requerimientos para el adiestramiento de soporte básico de vida en profesionales de la salud varían significativamente entre países.^{22,23} Sin embargo, está suficientemente demostrado que la retención de los conocimientos necesarios para reanimación cardiopulmonar en médicos internos de pregrado suele ser pobre^{3,13,17,18,24} y que muchos de ellos no son capaces de proveer una reanimación adecuada.²⁵ A esto se agrega que, de acuerdo con un estudio realizado

* Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

** Instituto del Corazón de Querétaro.

*** Academia Mexicana de Medicina Prehospitalaria.

**** Asesor en urgencias y desastres.

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Enrique Asensio L. Coordinador, Clínica de Arritmias y Marcapasos. Departamento de Cardiología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, 14000, México, DF.

E-mail: easensio@cablevision.net.mx, asensio@prontomail.com

Recibido: octubre, 2007. Aceptado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Gallardo MHM, Ripa GPM, Pérez de la Orta OH, Castro ME y col. Evaluación de la técnica de reanimación cardio-pulmonar básica, en adultos y niños, entre los médicos internos de pregrado de tres hospitales de la ciudad de Santiago de Querétaro. *Med Int Mex* 2008;24(2):104-11.

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

en 1998 a médicos internos de pregrado de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), éstos recibieron poca o ninguna preparación básica o avanzada en reanimación cardiopulmonar y desfibrilación durante sus años de estudiantes, pese a que tales conocimientos son indispensables en el medio hospitalario.²¹

La recomendación vigente de ILCOR y AHA indica que todos los profesionales del área de la salud deben demostrar competencia en las destrezas del soporte básico de vida, conservar estas habilidades y actualizarse constantemente. Todos los alumnos de cursos de reanimación cardiopulmonar deben ser capaces de realizar las mismas técnicas seis meses después de completar el curso de adiestramiento y expresar confianza en su técnica para aplicar estas habilidades en una urgencia real.^{1,13} Es bien sabido que en varios hospitales del país se realizan programas informales o formales de adiestramiento en la técnica básica de reanimación cardiopulmonar; sin embargo, el único estudio realizado en México, en

hospitales del IMSS de Monterrey, se efectuó hace más de diez años.¹⁸

Este estudio tiene el propósito de evaluar el grado de desarrollo de la técnica de reanimación cardiopulmonar básica que poseen los médicos internos de pregrado a través de la evaluación de conocimientos prácticos en maniqués, de acuerdo con las listas de cotejo de la AHA (cuadro 1) y según las guías del año 2000;²⁶ e identificar si tuvieron adiestramiento previo básico en reanimación cardiopulmonar durante la formación médica, estimar la duración de dicho adiestramiento en caso de haberlo recibido e identificar si durante la capacitación tuvieron práctica en maniqués.

PARTICIPANTES Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal y descriptivo, que se realizó en el Hospital General de Querétaro, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer y Hospital General

Cuadro 1. Porcentaje de reactivos obtenidos, por los médicos internos de pregrado, de reanimación cardiopulmonar en adultos y niños

Reactivo	Adulto			Niño		
	HG/HENM	HGR 1. IMSS	General (todos los MIP)	HG/ HENM	HGR 1. IMSS	General (todos los MIP)
1. Establece la ausencia de respuesta.	53.5	61.9	56.3	39.5	0	26.6
2. Abre la vía aérea y verifica la respiración.	27.9	28.6	28.1	41.9	33.3	39.1
3. Si no hay respiración o ésta es inadecuada, suministra dos respiraciones.	46.5	28.6	40.6	16.3	47.6	26.6
4. Verifica el pulso carotídeo y otros signos de circulación. Si hay signos de circulación pero no respiración o ésta es inadecuada, practica respiración artificial.	46.5	71.4	54.7	11.6	33.3	18.8
5. Si no hay signos de circulación inicia 15 compresiones torácicas y dos respiraciones, en adulto, y cinco compresiones torácicas y una respiración, en niño.	30.2	57.1	39.1	7	19	10.9
6. Después de cuatro ciclos de compresiones y respiraciones (relación 15:2), en adulto, y después de alrededor de 1 min de reanimación (con ciclos de 5:1 de compresiones y ventilaciones), en el niño verifica los signos de circulación. Si no hay signos de circulación, continúa con ciclos. Si hay signos de circulación pero no respiración o ésta es inadecuada continúa con respiración artificial.	16.3	52.4	28.1	11.6	35.1	20.3

MIP: Médicos internos de pregrado, HG: Hospital General de Querétaro, HENM: Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, HGR 1. IMSS: Hospital General núm.1 Instituto Mexicano del Seguro Social.

Regional número 1 del IMSS. Los médicos internos de pregrado tuvieron la evaluación sobre maniqués marca Laerdal en el espacio asignado por cada institución. Todos los médicos internos de pregrado fueron informados sobre los alcances del estudio y procedimiento de evaluación, participaron libremente y firmaron una hoja de consentimiento. El estudio contó con el visto bueno de los comités de ética de las tres instituciones participantes.

Se indagaron las siguientes variables: adiestramiento previo en reanimación cardiopulmonar, duración de éste, uso de maniqués durante el mismo. Además, se consideró la universidad de procedencia e institución del internado, así como el género del estudiante.

Posteriormente, se realizó la evaluación práctica, por un instructor certificado y avalado por la AHA, que constó de dos partes:

1) Evaluación de las competencias acerca de la técnica de reanimación cardiopulmonar básica para adultos de los médicos internos de pregrado, en una escena determinada por el evaluador sobre el maniqué profesional (Laerdal, modelo Little Ann, Noruega, Laerdal) con la lista de cotejo de la AHA (2000) para reanimación cardiopulmonar en adultos.

2) Evaluar las competencias acerca de la técnica de reanimación cardiopulmonar básica de los médicos internos de pregrado en niños, en una escena determinada por el evaluador sobre el maniqué Laerdal modelo Little Jr, utilizando la lista de cotejo de la AHA (2000) para reanimación cardiopulmonar en niños.

Las hojas de la AHA (2000) evalúan seis acciones por cumplir o reactivos (cuadro 1). Después de la evaluación a cada estudiante el resultado se clasificó en: “completo” o “necesita más práctica”. La calificación “completo” correspondió a la evaluación en la que el médico completó todos los reactivos y la observación de “necesita más práctica” fue para quienes les faltó uno o más de los reactivos. A los médicos internos de pregrado que solicitaron sus resultados se les comunicó que se les darían a conocer al finalizar el proyecto de investigación, para evitar la comunicación acerca del desempeño de los médicos internos de pregrado el día de la evaluación.

Para el análisis de estos resultados se utilizaron medidas de tendencia central, con el programa de estadística SPSS versión 14. Se utilizó la U de Man Whitney para comparación de dos grupos independientes y de los resultados

entre los grupos, de los que recibieron o no adiestramiento previo.

RESULTADOS

Se evaluaron 64 médicos internos de pregrado del Hospital General, el Hospital del Niño y la Mujer y el Hospital General Regional número 1 del IMSS, de los que 67.2% fueron mujeres. En el cuadro 1 se muestra el porcentaje de cumplimiento de cada reactivo evaluado en el maniqué de adulto y en el de niño. En general, se destaca que los únicos reactivos que se realizaron en más del 50% fueron el 1 y el 4, en reanimación cardiopulmonar de adulto que consistieron en: establecer la ausencia de respuesta y verificación de los signos de circulación. Se encontraron 26.6 y 18.8% en reanimación cardiopulmonar de niño, respectivamente. El menor porcentaje obtenido fue en el reactivo 5 de reanimación cardiopulmonar en niño; cinco compresiones torácicas por una respiración. Al abrir la vía aérea y verificar la respiración (reactivo 2) se obtuvo un porcentaje inferior en reanimación cardiopulmonar en adulto, en comparación con el de reanimación cardiopulmonar en el niño. Sin embargo, se obtuvo menor porcentaje en el de reanimación cardiopulmonar en el niño que en el de reanimación cardiopulmonar en el adulto (reactivo 6). En particular, se destaca que en el reactivo 1 de reanimación cardiopulmonar en el adulto, los médicos internos de pregrado evaluados en el Hospital General y en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer obtuvieron el porcentaje más alto y los internos del Hospital General Regional del IMSS en reanimación cardiopulmonar del niño el porcentaje más bajo. En los reactivos 4, 5 y 6, los internos del Hospital General Regional del IMSS obtuvieron porcentajes más altos que los médicos internos del Hospital General y el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, tanto en reanimación cardiopulmonar en el adulto como en el aplicado a niños. El 96.1 y 98.4% de los médicos internos de pregrado evaluados requieren más práctica porque no completaron los seis reactivos para adulto y niño considerados en las evaluaciones. Sólo 3.6 y 1.6% completó los seis reactivos para adulto y niño, respectivamente (figura 1).

De los médicos internos evaluados en el Hospital General y en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, 38.1% recibieron adiestramiento básico previo en reanimación cardiopulmonar para adulto y el porcentaje

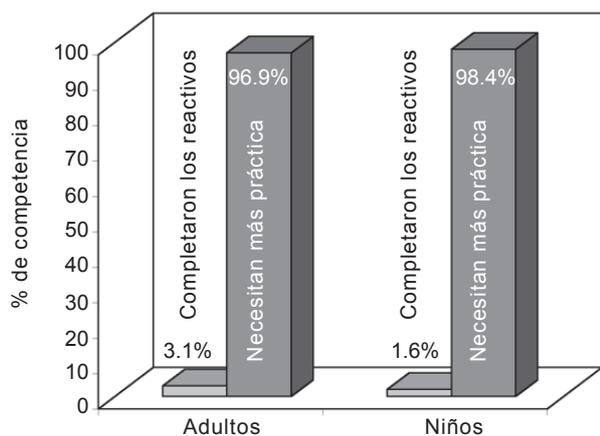


Figura 1. Competencia de la técnica de resucitación cardiopulmonar básica en adultos y niños que poseen los médicos internos de pregrado sobre los maniqués profesionales.

fue el mismo para los que recibieron adiestramiento previo básico en reanimación cardiopulmonar para niños.

Los médicos internos que previamente recibieron adiestramiento básico en reanimación cardiopulmonar para adultos lo tomaron, en promedio, 9.6 meses antes y 25% de éstos lo habían recibido seis meses antes; éste fue el porcentaje más alto. Los médicos internos que previamente habían recibido adiestramiento básico en reanimación cardiopulmonar de niños lo tomaron, en promedio, 4.8 meses antes y 25% de éstos cuatro meses antes; éste fue el porcentaje más alto. Los internos de pregrado que recibieron adiestramiento básico previo en reanimación cardiopulmonar para niños y adultos, 37.5 y 25%, respectivamente, lo hicieron con maniqués profesionales.

Los médicos internos del Hospital General y del Hospital del Niño y la Mujer obtuvieron menores porcentajes de tareas completadas en niños que en adultos. A pesar de que no se obtuvo la información de adiestramiento previo, en el IMSS se consiguieron datos similares. Un dato a destacar es que el porcentaje de internos de pregrado que obtuvieron mayor número de reactivos completados fue el menor. Además, no se observó un patrón definido entre los médicos internos de pregrado y el número de reactivos completados en la evaluación (cuadro 2).

No hubo diferencia significativa entre las medias de reactivos completados por los médicos internos que previamente recibieron cursos y los que no. En los estudiantes de pregrado se obtuvo una media general de 2.21 y 1.28 de reactivos completados en reanimación cardiopulmonar para adulto y niño, respectivamente. Las medias obtenidas

de reanimación cardiopulmonar para adulto y niño, por separado, no resultaron diferentes de la media general (cuadro 3).

DISCUSIÓN

En Suecia se realizó un estudio que demostró que la probabilidad de supervivencia de víctimas de muerte súbita aumenta 2.5 veces cuando se aplica reanimación cardiopulmonar adecuadamente y que la mortalidad total disminuye en 50%.^{16,17} Este porcentaje es menor cuando la técnica no se realiza correctamente.^{17,18} Esto resalta la importancia de que la técnica sea aprendida y aplicada correctamente.

Pese a la baja tasa de retención del conocimiento,^{3,13,17,18} los profesionales del área de la salud no participan en cursos que les permitan recordar los conocimientos en soporte básico de vida.²⁰ Esta situación, tal vez, tenga relación con que los internos de pregrado nieguen haber recibido adiestramiento previo, por lo que se sugieren estudios en esta línea. Pueden implantarse y renovarse los estándares de adiestramiento médico en el pregrado, debido a que esto ya ha sido muy estudiado en otros países. Uno de los factores por el que los médicos de pregrado no terminan la prueba es la falta de conocimientos porque no los recibieron o porque los olvidaron. Otro factor a considerar es que no se saben aplicar los conocimientos por falta de práctica y experiencia.

Debido a que el porcentaje de médicos internos de pregrado que necesita más práctica es muy alto, puede suponerse que estas habilidades y conocimientos no son parte de la formación médica elemental o son olvidados. El porcentaje que sí completó los puntos evaluados quizá tenga esa capacidad y conocimientos por iniciativa propia y no porque forme parte de la preparación establecida por la propia institución educativa o el programa de preparación para internos de cada hospital. Sólo se estableció si hubo adiestramiento previo en los internos de pregrado del Hospital General y Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, por limitaciones establecidas por el comité en el Hospital Regional número 1 del IMSS. Se observó el mismo patrón en este estudio porque 61.9% de los internos de pregrado refirieron que no habían recibido adiestramiento previo en la técnica de reanimación cardiopulmonar básica para adulto o niño, respectivamente. El 50% de los internos de pregrado recibió adiestramiento entre 3 y 6 meses antes

Cuadro 2. Porcentaje de reactivos completados, por los médicos internos de pregrado, en reanimación cardiopulmonar de adultos y niños

Reactivos	Adultos				Niños			
	HG/HENM		HGR 1. IMSS	Todos los MIP	HG/HENM		HGR 1. IMSS	Todos los MIP
	Con curso	Sin curso	HGR 1. IMSS	Todos los MIP	Con curso	Sin curso	HGR 1. IMSS	Todos los MIP
0	23.5	23.1	0	15.6	20	46.4	14.3	29.7
1	11.8	15.4	19	15.6	40	10.7	33.3	25
2	11.8	19.2	23.8	20.3	26.7	25	28.6	26.6
3	23.5	19.2	9.5	17.2	6.7	17.9	14.3	14.1
4	23.5	15.4	38.1	25	0	0	9.5	3.1
5	0	7.7	4.8	4.7	0	0	0	0
6	5.9	0	4.8	3.1	6.7	0	0	1.6

MIP: médicos internos de pregrado, HG: Hospital General de Querétaro, HENM: Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, HGR 1. IMSS: Hospital General núm.1 Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro 3. Comparación de reactivos completados, por los médicos internos de pregrado, en reanimación cardiopulmonar para adultos y niños

	Adultos		Niños	
	Sin curso	Con curso	Sin curso	Con curso
Media	2.35	2.12	1.53	1.14
Desviación estándar	1.80	1.63	1.51	1.21
χ^2 (desviación estándar)	3.60	3.27	3.01	2.42
Media general (todos los médicos internos de pregrado)	2.21		1.28	

La diferencia no es significativa con un intervalo de confianza del 95%.

de la evaluación, lo que debería tener correlación con la tasa de respuesta de la evaluación. Es necesario revisar el tipo de adiestramiento que están recibiendo y si éste cumple con los criterios de la AHA de enseñanza y de aprobación de los cursos.

En este estudio, los internos de pregrado que refirieron haber tenido adiestramiento previo indicaron haberlo recibido 9.6 meses antes en el caso de reanimación cardiopulmonar básica para el adulto y 4.8 meses en el caso de reanimación cardiopulmonar básica para niño, lapso que hace suponer los porcentajes de tareas completadas por reactivo que debieron ser más altos en la evaluación de reanimación cardiopulmonar básica para niño o, bien, que se requiere repaso más frecuente. Sin embargo, en este estudio se obtuvieron resultados opuestos en los internos de pregrado del Hospital General y Hospital del Niño y la Mujer, ya que los porcentajes de tareas completadas en niños fueron menores que las realizadas en adultos. De igual forma, no existe relación entre los médicos internos de pregrado que tomaron cursos previamente y la cantidad de reactivos completados. Los internos que tomaron cursos con

anterioridad no reflejaron tener mayor cantidad de reactivos completados. Las medias de reactivos completados no mostraron diferencia significativa con o sin cursos previamente realizados. La figura 2 muestra que no es significativa la diferencia, aunque en reanimación cardiopulmonar del adulto se marca una tendencia. Quizá una muestra más amplia pueda demostrar una diferencia. En reanimación cardiopulmonar de niños se muestra una diferencia mucho menos importante. Esto sugiere que, pese a que los estudiantes están en contacto con los cursos de reanimación, aún no hay un estándar para todos los cursos y todos los capacitadores. La heterogeneidad de cursos y la carencia de adiestramiento en maniobras útiles de reanimación cardiopulmonar, indica la existencia de un problema relativo a unas habilidades y conocimientos que la mayoría sabe que debe tener, pero que sólo tienen objetivamente una minoría. Esto implica que desde los niveles básicos (escuelas de medicina), es necesario reforzar la logística de los cursos que pretenden estandarizar la calidad de la reanimación cardiopulmonar y homologarla a todos los niveles: desde el nivel de adiestramiento profesional al geográfico.

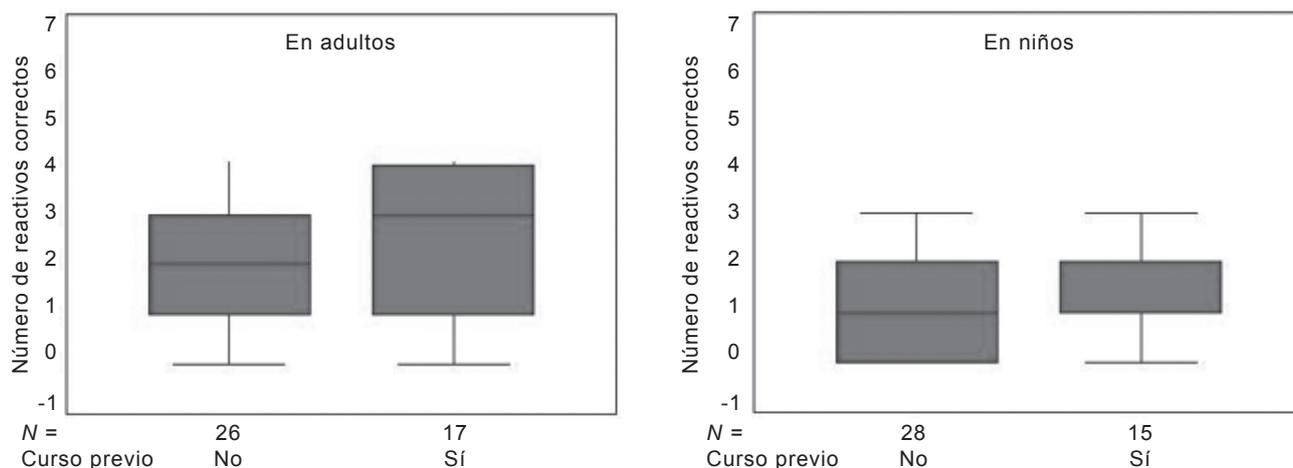


Figura 2. Comparación de reactivos completados por los médicos internos de pregrado en reanimación cardiopulmonar.

En las limitaciones del estudio se encontró que no fue posible evaluar el mismo día a todos los internos de pregrado debido a sus ocupaciones y horarios. A pesar del posible sesgo, los resultados no mostraron diferencias derivadas de la programación de las evaluaciones. La universidad de procedencia, así como la edad, resultaron ser datos que a lo largo del estudio perdieron validez, porque estos elementos no pudieron obtenerse por limitaciones de las instituciones médicas en las que los internos de pregrado fueron evaluados. Por las fechas en que se realizó el estudio se utilizaron los lineamientos publicados en el año 2000; sin embargo, esta información se actualiza, al menos, en dos ocasiones por década. En la actualidad, los lineamientos vigentes son los publicados en el 2005.²⁷ En caso de realizar estudios similares es recomendable utilizar los lineamientos vigentes.

CONCLUSIÓN

Se encontró que los médicos internos de pregrado desconocen la técnica de reanimación cardiopulmonar básica en niños y adultos. Independientemente del hospital y universidad de procedencia, la mayoría de los médicos internos tienen fallas en la realización de la técnica de reanimación cardiopulmonar básica. Este estudio demuestra que los médicos internos de pregrado que son un eslabón decisivo en la cadena de supervivencia dentro de los hospitales, no tienen las bases técnicas para realizar la técnica de reanimación cardiopulmonar básica.

Estos resultados reflejan una debilidad en la formación básica del médico que, a su vez, puede representar un de-

terio en la calidad del servicio que la institución y sus integrantes le aportan a los pacientes. Esta situación puede influir en los índices de mortalidad dentro de los hospitales y en los costos hospitalarios de la atención médica.

REFERENCIAS

1. Stapleton RE, Aufderheide TP, Hazinski MF, Cummins RO. AVB para profesionales de la salud. American Heart Association, 2002;pp:234-39.
2. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98(21):2334-51.
3. Nyman J, Sihvonon M. Cardiopulmonary resuscitation. *Skills* 2000;47:179-84.
4. Jude JR. Personal reminiscences of the origin and history of cardiopulmonary resuscitation. *Am J Cardiol* 2003;92:956-63.
5. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Recommendations 2000 for Cardiopulmonary Reanimation and Attention Cardiovascular. Attention in Emergencies: International Scientific Consensus, Part 1: Introduction to the International Guidelines 2000 for CPR and ECC. *Circulation* 2000;102(Suppl I):1-11.
6. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Recommendations 2000 for Cardiopulmonary Reanimation and Attention Cardiovascular Attention in Emergencies: International Scientific Consensus, Part 3: Adult Basic Life Support. *Circulation* 2000;102(Suppl I):22-59.
7. Wilkins Gamiz A, Diaz de León Ponce M, et al. Sobrevida en reanimación cardiopulmonar. *Rev Asoc Mex Ter Int Med Crit* 2001;15:166-71.
8. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2000;345:1473-82.
9. Reichenbach D, Moss A, Meyer E. Pathology of the heart in sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;39:865-72.

10. Myerburg R, Interian A, Mitrani R, Kessler K, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80(5B):10F-19F.
11. De Vreede-Swagemakers J, Gorgels A, Dubois W. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1900's: A population based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-8.
12. Asensio E, Narváez R, Dorantes J, Oseguera J, et al. Conceptos actuales sobre la muerte súbita. *Gac Med Mex* 2005;141(2):89-98.
13. Chamberlain D, Smith A, Woollard M, et al. Trials of teaching methods in basic life support 3: Comparison of Simulated CPR performance after first training and at 6 months, with a note on the value of re-training. *Resuscitation* 2002;53:179-87.
14. Chamberlain DA, Franzinsqui MF. Education in resuscitation and Ilmor Symposium. *Circulation* 2003;108:2575-94.
15. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Recommendations 2000 for Cardiopulmonary Reanimation and Attention Cardiovascular Attention in Emergencies: International Scientific Consensus, Part 9: Pediatric Basic Life Support. *Circulation* 2000;102(Suppl I):253-90.
16. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Effect of bystander cardiopulmonary resuscitation in out of hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Resuscitation* 2000;47:59-70.
17. Eisenburger P, Safar P. Life supporting first aid training of the public review and recommendations. *Resuscitation* 1999;41:3-18.
18. Moser DK, Coleman S. Recommendations for improving cardiopulmonary resuscitations skills retention. *Heart Lung* 1992;21:372-80.
19. Guidelines Based on Fear of Type II (False Negative) Errors Why We Dropped the Pulse Check for Lay Rescuers. *Circulation* 2000;102(suppl I):377-79.
20. The most important changes in the international ECC and CPR Guidelines 2000. *Circulation* 2000;102(Suppl I):371-6.
21. Fraga JM. Preparación en reanimación cardiopulmonar de los médicos egresados de la Universidad Autónoma de México. *Rev Fac Med UNAM* 1998;41(2):21.
22. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Recommendations 2000 for Cardiopulmonary Reanimation and Attention Cardiovascular Attention in Emergencies: International Scientific Consensus, Part 5: New Guidelines for First Aid. *Circulation* 2000;102(Suppl I):77-85.
23. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Recommendations 2000 for Cardiopulmonary Reanimation and Attention Cardiovascular Attention in Emergencies: International Scientific Consensus, Part 2: Ethical Aspects of CPR and ECC. *Circulation* 2000;102 (Suppl I):12-21.
24. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, et al. Improving survival from sudden cardiac arrest: The (chain of survival) concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;83:1832-47.
25. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Recommendations 2000 for Cardiopulmonary Reanimation and Attention Cardiovascular Attention in Emergencies: International Scientific Consensus, Section 4: Devices to Assist. *Circulation* 2000;102(Suppl I):105-11.
26. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Recommendations 2000 for Cardiopulmonary Reanimation and Attention Cardiovascular Attention in Emergencies: International Scientific Consensus. *Circulation* 2000;102(Suppl I):1-384.
27. The American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005;112(Suppl I):I-203.

Infecciones relacionadas con catéteres venosos: incidencia y otros factores

Arturo Ferrer Espín,* Enrico Macías Garrido,* Javier Meza Cardona,* Ricardo Cabrera Jardines,** Federico Rodríguez Weber,*** Enrique Díaz Greene,**** Martha Moreno Hernández,¹ Yolanda Ramírez Hernández²

RESUMEN

Antecedentes: las infecciones relacionadas con la terapia intravascular son unas de las complicaciones intrahospitalarias más frecuentes; sin embargo, la utilización actual de catéteres intravasculares tiene grandes ventajas porque permite la administración de soluciones, fármacos y nutrición parenteral.

Objetivo: reportar la incidencia y algunas características de las infecciones relacionadas con la terapia intravascular.

Pacientes y método: pacientes con cualquier catéter intravascular no corto, por vías central, periférica o umbilical, de un hospital privado de enseñanza de la Ciudad de México. Reporte clínico, descriptivo, muestreo consecutivo, observacional, abierto, longitudinal y prospectivo. La observación y el diagnóstico se realizaron mediante vigilancia activa de personal adiestrado en la aplicación y cuidado de catéteres intravasculares.

Resultados: de 15,444 pacientes con alta hospitalaria del 1 de enero al 31 de diciembre de 2005, se incluyeron 1,160 con 1,472 catéteres; de éstos 64.39% ($n = 709$) se cultivaron. Se registraron 32 infecciones (2.17%) de catéter. Por cada mil días con catéter hubo 3.29 casos de infección. El sitio anatómico que más se infectó fue la yugular. El pico de infección se observó en los días 7 a 10, que fue cuando se infectaron 12 (4.83%). Se pusieron 265 catéteres de tres vías (18%) y se infectaron 10 (3.77%).

Conclusiones: la frecuencia de infecciones y su relación con catéteres intravasculares en el Hospital Ángeles del Pedregal es inferior a la mediana establecida por el National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS). Aquí se reportan 3.29 casos por cada mil días-catéter. Por lo que se refiere a las infecciones relacionadas con la terapia intravascular, el acceso ideal es la región subclavia, que es de una sola vía y que permanece expuesto menos de siete días.

Palabras clave: infección, catéter venoso, incidencia.

ABSTRACT

Background: The most frequent intranosocomial infections are related with the use of intravascular catheters. Nonetheless, their use brings benefits to the patients with IV therapy including fluid, drugs and parenteral nutrition administration.

Objective: To determine the incidence rate and the main characteristics of infections related with intravascular therapy (IVT-IR) in Hospital Angeles Pedregal.

Patients and methods: A clinical, descriptive, consecutive sampling, observational, open-label, longitudinal and prospective report. Patients who were placed any non-short intravascular catheter, by central, peripheral, or umbilical ways in Hospital Angeles Pedregal from January 1st to December 31 during 2005. Observation and diagnosis followed the guidelines according to the National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) definitions through active monitoring by specialized personal in intravascular catheter handling.

Results: In the established period, 15,444 patients were admitted to the hospital. During that time there were 1,472 catheters installed to 1,160 patients. Only 64.39% ($n = 709$) were cultured. In addition, 32 infections were registered, representing 2.17% of the installed catheters. From 1,000 days-catheter, 3.29 cases were located; the jugular was the most frequent infected place. The infection peak was presented within days 7 to 10, when 12 (4.83%) patients were infected. 265 (18%) three-way catheters were installed, when 10 (3.77%) of them where infected.

Conclusions: Intravascular catheter installation, its relation and frequency to infections in Hospital Angeles del Pedregal, is placed below of the NNIS established median. After reviewing the results of the present work, we conclude that best practice in intravascular access should be the one which is installed in the subclavian region, which is a one-way catheter and it will be exposed for less than 7 days.

Key words: infection, intravascular catheter, incidence.

* Residente del departamento de medicina interna.

** Jefe del departamento de medicina interna.

*** Profesor adjunto del curso de especialidad en medicina interna.

**** Profesor titular del curso de especialidad en medicina interna.

¹ Enfermera, jefa de la Coordinación de Prevención y Control de infecciones.

² Enfermera diplomada, Programa de Catéteres Intravasculares. Hospital Ángeles Pedregal, México, DF.

Correspondencia: Dr. Arturo Ferrer Espín, Hospital Ángeles. Camino a Santa Teresa 571, consultorio 571 colonia Héroes de Padierna, 10700, México, DF. E-mail: dr_artur@hotmail.com
Recibido: octubre, 2007. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Ferrer EA, Macías GE, Meza CJ, Cabrera JR y col. Infecciones relacionadas con catéteres venosos: incidencia y otros factores. Med Int Mex 2008;24(2):112-19.

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

En Estados Unidos se administran fármacos por vía parenteral a más de 20 millones de pacientes hospitalizados; es decir, a la mitad de los que se internan.^{1,2,3} De esos 20 millones de pacientes, cinco millones requieren algún tipo de acceso vascular central. La mayor complicación relacionada con la instalación de accesos vasculares es la infección. Algunos autores la reportan como la causa de infección nosocomial más frecuente.⁴ Según el National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS), la infección vinculada con catéteres es la tercera causa de infección intrahospitalaria, que representa 14% de todas las infecciones nosocomiales. Las infecciones asociadas con catéteres aumentan de manera considerable la morbilidad y la mortalidad, lo que hace que se incrementen los costos y los días de hospitalización.^{5,6,7} Los riesgos de infección relacionada con el catéter dependen de la localización anatómica, de las políticas institucionales para la colocación, cuidados del mismo y de las características propias del paciente. Está demostrado que la colocación de catéteres en la vena yugular externa tiene mayor riesgo de infección que los que se colocan en la vena subclavia; y que los catéteres de triple lumen se relacionan con más infecciones que los de uno o dos lúmenes.⁸⁻¹³ El servicio del hospital con mayor riesgo de infección vinculada con catéteres es la unidad de cuidados intensivos, debido a la colocación de múltiples accesos vasculares.¹⁴ La incidencia de infección relacionada con catéter va de 1.4 a 1.9 episodios por cada mil días de catéter instalado.^{15,16}

Las infecciones consecutivas a terapia intravascular se relacionan con factores predisponentes como: 1) contaminación del catéter en el momento de la punción debido a técnicas de asepsia inadecuadas, 2) contaminación de la luz del catéter por fuentes exógenas que se aplican por el lumen del catéter, 3) infusiones contaminadas, 4) migración de microorganismos de la piel a la superficie externa del catéter, y 5) diseminación hematogena desde otros sitios de infección.¹⁴ En aproximadamente 65% de las infecciones vinculadas con catéter participan microorganismos de la piel: 30% por contaminación del lumen del catéter y 35% por otras causas.¹⁷⁻²⁴

Los microorganismos que más se aíslan de los cultivos, según Widmer y su grupo,²⁴ son: estafilococos coagulasa negativo (30-40%), *Staphylococcus aureus* (5-10%), enterococos spp (4-6%) y *Pseudomonas aeruginosa* (3-6%). Existen reportes similares, como el publicado por Bouza y sus colaboradores,¹⁴ que señalan que *S. epidermidis*

alcanza 56.4% y otros estafilococos coagulasa negativo 13.2%, *Staphylococcus aureus* 11.3%. Otros microorganismos implicados con menor frecuencia son: *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *Bacillus* spp, *Corynebacterium* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Otros microorganismos aislados excepcionalmente, pero implicados cada vez en mayor número de infecciones relacionadas con la terapia intravascular son: *Micrococcus* spp, *Rhodococcus* spp, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* y hongos como *Rhodotorula* spp, *Fusarium* spp y *Hansenula anomala* spp.²⁵⁻⁴⁴

En la sospecha del diagnóstico de una infección asociada con el catéter deben tomarse en cuenta ciertos criterios establecidos por la NNIS: 1) manifestaciones clínicas de infección (fiebre, escalofríos) y 2) hemocultivos positivos para microorganismos frecuentes (estafilococos coagulasa negativo, *S. aureus*, *Bacillus* spp, *Corinebacterium* spp, *Candida* spp). En todos los pacientes en quienes se sospeche infección relacionada con el catéter se debe confirmar el diagnóstico con base en: 1) la demostración clínica de infección del catéter (descarga purulenta, eritema, inflamación, rubor, calor), 2) reacción positiva al tratamiento con antibióticos después de 48 horas de la remoción del dispositivo o 48 horas sin reacción favorable, 3) índice de unidades formadoras de colonias de 5:1 del mismo microorganismo aislado en la sangre tomada del catéter comparado con el cultivo de sangre periférica y 4) más de 15 unidades formadoras de colonias (por método cuantitativo) o más de 1,000 UFC (método semicuantitativo) en ambos cultivos del catéter y de la sangre periférica.⁴⁵⁻⁵⁶

Planteamiento del problema

Problema y justificación

En el año 2004 el National Nosocomial Infection Surveillance reportó una tasa de incidencia de infecciones vinculadas con líneas centrales como mediana de 3.4, con recorrido de 1.7 a 5.1, por cada mil días-catéter, con rango intercuartílico de 3.4 en terapias intensivas médico-quirúrgicas de enseñanza. Conocer su frecuencia y características en nuestro hospital favorecerá el conocimiento de nuestra situación con respecto a lo reportado en otros países.

Objetivo principal

Conocer la tasa de incidencia de infecciones relacionadas con la terapia intravascular.

Hipótesis

La TI de las infecciones relacionadas con la terapia intravascular es semejante y se encuentra entre el percentil 25 y 75 del reportado por el National Nosocomial Infection Surveillance.

Metodología

Puntos finales

Todos los pacientes a quienes se colocó un catéter intravascular fueron observados hasta antes de abandonar el hospital, sobre todo en lo referente a cualquier evento que sugiriera infecciones asociadas con la terapia intravascular.

Los eventos se definieron como:

- **Flebitis.** Induración o eritema con calor y dolor en el punto de entrada y, a veces, visible en el trayecto del catéter.
- **Infección del punto de entrada**
 - Demostración clínica: signos locales de infección en el punto de entrada del catéter: enrojecimiento, induración, calor y salida del material purulento.
 - Demostración microbiológica: signos locales de infección en el punto de entrada del catéter más un cultivo (semicuantitativo) de la punta del catéter, pero sin bacteremia concomitante.
- **Colonización del catéter.** Aislamiento significativo en la punta del catéter (cultivo cuantitativo o semicuantitativo), sin signos clínicos de infección en el punto de entrada del acceso vascular, ni signos clínicos de sepsis.
- **Bacteriemia relacionada con el catéter (BRC)**
 - Bacteriemia (o fungemia) vinculada con el catéter (diagnóstico posterior al retiro del mismo): aislamiento del mismo microorganismo (especie e idéntico antibiograma) en hemocultivo (preferentemente extraído de la vena periférica) y en cultivo semicuantitativo de la punta del catéter, en un paciente con cuadro clínico de sepsis, y sin otro foco aparente de infección.
 - Bacteriemia (o fungemia) asociada con catéter (diagnóstico sin retiro de la línea venosa): episodio de sepsis sin otro foco aparente en el que se aísla en hemocultivos simultáneos (uno extraído a través del catéter y otro a través de una vena periférica) el mismo microorganismo, con un tiempo de positividad (crecimiento) del hemocultivo extraído a través del

catéter de, al menos, dos horas antes que el extraído por venopunción (tiempo diferencial = 2 horas).

- Bacteriemia (o fungemia) quizá relacionada con el catéter: en ausencia de cultivo de catéter, episodio de bacteriemia cuyos síntomas desaparecen a las 48 horas del retiro de la línea venosa y sin que exista otro foco aparente de infección.

El método semicuantitativo en agar sangre o agar chocolate se reporta como positivo de infección al alcanzar 15 unidades formadoras de colonias. Se denomina técnica semicuantitativa al cultivo de punta de catéter con técnica de rodamiento en el medio de cultivo; se dejó incubar y la primera lectura se hizo a las 24 horas de inicio del cultivo. Cuando se encontró más de una colonia se procedió a la utilización de placas de pureza y tinción de Gram. Con alguna colonia se identificó el microorganismo con un equipo Microscan Walkaway 96 de Dade Behring, con el que se obtuvo la lectura de identificación de colonias con un tiempo aproximado de 48 horas, en caso de ser bacilo, o 72 horas cuando se trató de cocos. La eficacia de identificación con este método fue de 99%. La duración total del método de cultivo, la cuantificación de colonias y el antibiograma fue, aproximadamente, de 72 horas, un poco más que si se tuviera un reporte de cultivo de hongo.

Diseño

Es un reporte clínico, descriptivo, muestreo consecutivo, observacional, abierto, longitudinal y prospectivo.

Lugar y duración

El estudio se realizó en el Hospital Ángeles Pedregal, del 1 de enero al 31 de diciembre del 2005. Éste es un hospital privado, de enseñanza, localizado en el sur de la Ciudad de México, donde se capacita a residentes de especialidad, tiene servicios de terapia intermedia y unidad de cuidados intensivos.

Población

Se incluyeron todos los pacientes a quienes se les instaló cualquiera de los catéteres intravasculares no corto, permanente o no, por vías central, periférica o umbilical.

Sesgos

El muestreo no es probabilístico sino más bien consecutivo de sujetos tipo, sin asignación al azar, intervención; la

observación es abierta (instalación de catéter, en cuanto a sitio o vías).

Evaluación

Las evaluaciones son de frecuencia, en este caso como tasa de incidencia calculada por el método recomendado por la NNIS y expresada como:

$$\frac{\text{Número de IR-TIV}}{\text{Número de días de catéter}} \times 1,000$$

IR-TIV: infecciones relacionadas con la terapia intravascular

Plan de análisis estadístico

Por variables nominales, como presente o ausente de algún evento de infección relacionada con terapia intravascular, se usará el método de la ji al cuadrado, con significado estadístico de $p < 0.05$ y se calculará el riesgo.

RESULTADOS

De 15,444 pacientes egresados del hospital del 1 de enero al 31 de diciembre de 2005, se incorporaron al estudio 1,160 con 1,472 catéteres instalados, de los que 64.39% ($n = 709$) se cultivaron con los métodos mencionados (figura 1).

Se registraron 32 infecciones; es decir, 2.17% de los catéteres instalados, de las que 50% ($n = 16$) tuvo relación con el catéter, 3.12% ($n = 1$) con el túnel-puerto, 15.65% ($n = 5$) con bacteriemia vinculada con el catéter y 31.25% ($n = 10$) con bacteriemia primaria. En cuanto a los mil días de catéter se registraron 3.29 casos de la población total de pacientes con catéter (cuadro 1).

De los 1,472 catéteres instalados y su relación con el sitio anatómico, 264 (17.93%) se aplicaron en la yugular, y de éstos, 9 (3.40%) se infectaron, 709 (48.16%) subclavios de los que 15 (2.54%) se infectaron. Braquiales 145 (9.85%) y 1 (0.68%) de ellos infectado, femorales 35 (2.37%) infectado 1 (2.86%), umbilicales 48 (3.26%) sin infección, por implantación 137 (9.30 %) y 2 (1.46%), infectados y, por último, de larga permanencia 134 (9.10%) y 1 (0.75%) con infección. El análisis estadístico arrojó los resultados del cuadro 2.

De acuerdo con la frecuencia por días de exposición, excepto larga permanencia, se encontró que 305 (26.33%) catéteres permanecieron de 1 a 3 días, con infección en tres

Cuadro 1. Infecciones relacionadas con tratamiento intravascular

Infecciones relacionadas con catéter	16
Infección del túnel-puerto	1
Bacteriemia relacionada con catéter	5
Bacteriemia primaria	10
Total de eventos relacionados con tratamiento intravascular	32
Total de días-catéter	9,724
Tasa de incidencia de infecciones relacionadas con tratamiento intravascular	3.29 x 1,000

Cuadro 2. Riesgo de acuerdo con el sitio anatómico de inserción de catéter intravascular

Sitio anatómico	χ^2	p^*	Riesgo relativo (IC)
Yugular	1.65	0.19	1.79 (0.84-3.82)
Subclavio	0.56	0.45	1.38 (0.69-2.76)
Braquial**	1.67	0.36	0.30 (0.05-2.15)
Femoral**	0.08	0.54	1.32 (0.19-9.43)
Umbilical**	1.10	0.62	0 (0-4.58)
Implantación**	1.48	0.35	0.31 (0.04-2.28)
Larga permanencia **	1.41	0.35	0.32 (0.04-2.34)

* $p < 0.05$: significancia estadística.

IC: intervalo de confianza.

** corregido mediante método de Fisher.

casos (0.98%), de 4 a 6 días 376 (32.47%), con infección en 6 (1.59%). De 7 a 10 días se instalaron 248 (21.42%) y se infectaron 12 (4.83%), de 11 a 13 días se instalaron 96 (8.29%) y se infectaron 3 (3.12%), de 14 a 16 días 47 (4.05%) y sólo 1 (2.12%) se infectó. De 17 o más días se instalaron en 86 (7.43%) de los que se infectaron 7 (8.13%, cuadro 3).

En cuanto a frecuencia por número de vías, de los 1,472 catéteres (100%), 32 (2.17%) se infectaron. Se instalaron 355 catéteres de una sola vía (24.11%) y 1 (0.28%) se

Cuadro 3. Riesgo por días de exposición

Días de exposición	χ^2	p^*	Riesgo relativo (IC)
1 a 3	4.02	0.04	0.29 (0.09-0.94)
4 a 6	2.22	0.13	0.48 (0.2-1.16)
7 a 10	4.12	0.04	2.2 (1.09-4.44)
11 a 13**	0.05	0.74	1.14 (0.36-3.69)
14 a 16**	0.07	1	0.76 (0.11-5.47)
17 o más días	7.95	0.004	3.49 (1.55-7.84)

* $p < 0.05$: significancia estadística.

IC: intervalo de confianza.

** Corregido mediante método de Fisher.

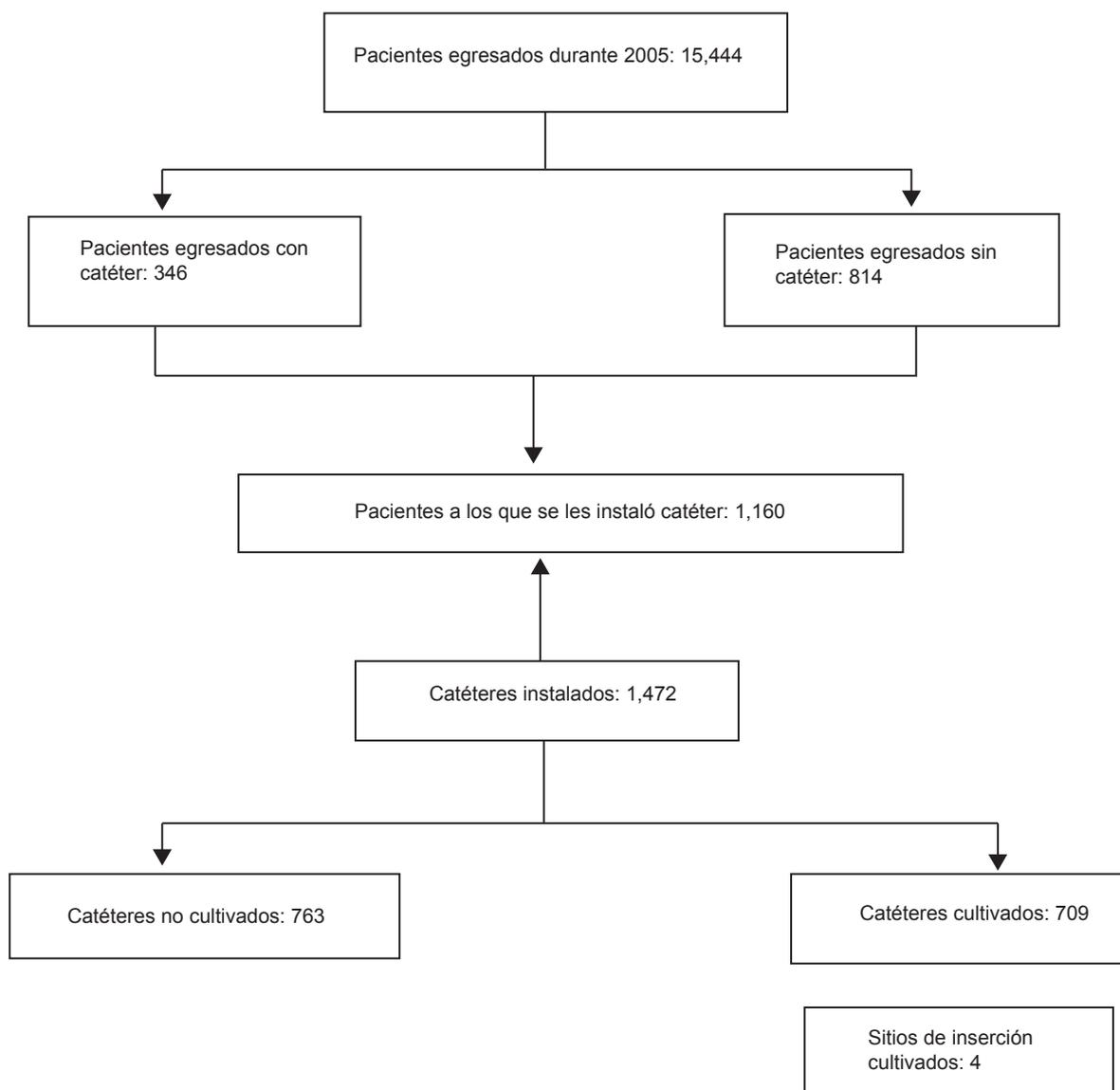


Figura 1. Diagrama de flujo y distribución de pacientes, catéteres y cultivos.

infectó. Se instalaron 765 catéteres de dos vías (51.90%) y 21 (2.75%) se infectaron; y de tres vías se instalaron 265 catéteres (18%) y se infectaron 10 (3.77%). De 88 catéteres de cuatro a cinco vías (5.98%) ninguno se infectó (cuadro 4).

De la relación de catéteres infectados, instalados, manejados y quienes ingresaron con catéter venoso central distribuidos en los diferentes servicios de nuestro hospital, se reportan los siguientes resultados: 9 de 1,234 (0.72%) se infectaron en el servicio de hospitalización; en terapia intermedia 6 de 374 (1.60%), en la unidad de terapia

Cuadro 4. Riesgo de acuerdo con el número de vías

Número de vías	χ^2	p^*	Riesgo relativo (IC)
Una vía**	6.75	0.009	0.10 (0.01-0.74)
Dos vías	2.44	0.116	1.77 (0.86-3.64)
Tres vías	3.89	0.048	2.01 (0.99-4.32)
Cuatro y cinco vías**	2.80	0.136	0 (0-2.40)

* $p < 0.05$: significancia estadística.

IC: intervalo de confianza.

** Corregido mediante método de Fisher.

intensiva 9 de 762 (1.18%) y en la unidad de cuidados intensivos neonatales 1 de 118 (0.84%).

DISCUSIÓN

El 2.17% de los catéteres instalados del 1 de enero al 31 de diciembre de 2005 se infectaron y la infección se asoció con el dispositivo intravascular; es decir, que 32 catéteres, de los 1,472 instalados en ese lapso representaron 9,724 días-catéter. Esto representa, de acuerdo con los mil días de catéter instalado, una tasa de incidencia de 3.29 x 1,000 días de catéter, cifra inferior a la publicada por el NNIS, que sitúa la mediana en 3.5 con percentil 25 de 2.6 y percentil 75 de 5.1. Esto se relaciona con múltiples factores descritos en la bibliografía en donde la instalación de dispositivos intravasculares debe efectuarse con medidas rigurosas de asepsia y antisepsia, en un lugar que garantice dichas condiciones y con el equipo adecuado que permita prevenir enfermedades infecciosas asociadas con el catéter.

Otro factor que siempre debe tomarse en cuenta es que a pesar de que en ocasiones se relacione a los dispositivos intravasculares con la fiebre, esto no significa que el dispositivo sea el causante de la infección local y menos aún de la infección sistémica. De cualquier manera, ante la existencia de signos que indiquen la probabilidad de infección en el sitio de punción, catéter o bacteriemia relacionada con éste, se deberá retirar el dispositivo. Si es necesaria la reinstalación habrá que hacer una nueva punción en un sitio anatómico diferente, en virtud de que el previo no garantiza las condiciones adecuadas de asepsia.

El sitio anatómico de inserción más frecuente de accesos vasculares centrales es el subclavio ($n = 709$), de los que 2.54% se infectaron ($p = 0.45$), con un riesgo relativo de 1.30 (IC 0.69-2.76). El sitio anatómico donde proporcionalmente más se infectan es el yugular (3.40%), $p = 0.19$ con riesgo relativo de 1.79 (IC 0.84-3.82).

Sin duda, el sitio anatómico es fundamental en el momento de decidir la colocación de un acceso vascular. El abordaje yugular tiene mayor riesgo de producir infección que el subclavio, por diversos factores anatómicos, como la dificultad de colocarlo y de curación del catéter; además de ser un sitio con mayor sudoración y más fácil contaminación por la existencia de cabello. Por tanto, este tipo de accesos debe restringirse a pacientes con alguna contraindicación para la inserción en ese sitio.

De acuerdo con la frecuencia de infección relacionada con el número de días de exposición, los catéteres que se instalan en el Hospital Ángeles Pedregal permanecen, en promedio, de 4 a 6 días (32.47%); sin embargo, está demostrado que el lapso de mayor riesgo de infección vinculada con el catéter es de 7 a 10 días. El primer pico de frecuencia se reportó en ese lapso, en el que 12 catéteres se infectaron; es decir, 4.83% de los catéteres, con un riesgo relativo de 2.2 (IC 1.09-4.44) con $p = 0.04$. El segundo pico de frecuencia es cuando los accesos vasculares permanecen más de 17 días; en este caso reportamos siete catéteres relacionados con infección; es decir, 8.13% de los catéteres que permanecieron en este lapso, con un riesgo relativo de 3.49 (1.55-7.84) con $p = 0.004$.

Es claro que cuando el acceso vascular permanece instalado más de 17 días, mayor es el riesgo de relacionarlo con infección; sin embargo, entre el séptimo y el décimo día de exposición existe otro pico de frecuencia de infecciones, el cual es estadísticamente significativo ($p = 0.04$). Esto se relaciona con que 248 catéteres permanecieron expuestos durante este periodo, lo que representa un porcentaje mayor con respecto a los otros periodos, lo que hace que estadísticamente tengan significación. De cualquier manera, durante el séptimo y el décimo día y más de 17 días de exposición existe el mayor riesgo de que el acceso vascular resulte infectado, por lo que es recomendable individualizar de manera adecuada la situación de cada paciente.

En el caso de pacientes en quienes se prefieren los accesos vasculares en lugar de los periféricos, sin que exista alguna contraindicación para estos últimos, se deberá tomar en cuenta la permanencia no mayor a seis días para minimizar el riesgo de infección. Es importante tomar en cuenta que un acceso vascular que permanece más de 17 días en el mismo sitio anatómico, a pesar de los cuidados básicos del catéter, tiene un riesgo elevado de infección. Esto pone en duda el tiempo que deben permanecer estos accesos vasculares antes de ser cambiados de sitio anatómico o, simplemente, de ser cambiados por guía si no existen fiebre o indicios de infección. Quizá esto contribuya a disminuir la frecuencia de infección en catéteres que requieren permanecer largo tiempo.

De acuerdo con la frecuencia por número de vías, los catéteres de tres vías, de los que se instalaron 265 (18%), diez de ellos se infectaron; es decir, 3.77% con una $p = 0.048$ con un riesgo relativo de 2.01 (IC 0.99-4.32).

El hecho de que los catéteres que más se infectan sean los de tres vías, se relaciona directamente con el uso que se les da; es decir, al contar con tres vías de acceso es común que se utilicen para la administración de diversos fármacos, soluciones parenterales y nutrición parenteral. Al tener tal manipulación, hace que el riesgo aumente. Además, los catéteres de una sola vía, de los que se instalaron 355 (24.11%), sólo 1 (0.28%) se infectó, con $p = 0.009$ con riesgo relativo de 0.10 (IC 0.01-0.74). Esto es lógico si se toma en cuenta lo mencionado para los catéteres de tres vías. Al tener una sola vía de acceso únicamente se utilizan para la administración de soluciones parenterales en la mayor parte de los casos, lo que hace que la manipulación del mismo sea mucho menor, con lo que disminuye el riesgo de infección.

CONCLUSIONES

La instalación de catéteres, su relación y frecuencia con infecciones en el Hospital Ángeles Pedregal es inferior a la mediana establecida por el NNIS, que es de 3.29 x 1,000 días-catéter. Luego de revisar los resultados de este trabajo puede concluirse que el acceso intravascular ideal es el que se instala en la región subclavia, que es de una vía y que permanece menos de siete días.

Agradecimiento: a la Lic. Martha Moreno Hernández y a la enfermera diplomada Yolanda Ramírez Hernández por su ayuda en la organización y recolección de los datos necesarios para la redacción de este trabajo.

REFERENCIAS

- Maki D. Pathogenesis, prevention and management of infections due to intravascular devices used for infusion therapy. In: Bisno A, Waldvogel D, editors. *Infections associated with indwelling medical devices*. 2nd ed. Washington: American Society of Microbiology, 1994;pp:155-212.
- Raad LA, Darouiche R. Catheter-related septicemia: risk reduction. *Infect Med* 1996;13:807-12, 815-6, 823.
- Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000;132(5):391-402.
- Chatzinikolaou L, Raad I. Catheter-related infections. *Iranian J Clin Infect Dis* 2006;1(2):5-10.
- Richards M, Edwards J, Culver D, et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(8):510-5.
- Jarvis W. Selected aspects socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17(8):552-7.
- Pittet D, Tarara D, Wenzel R. Nosocomial blood stream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994;271(20):1598-601.
- Farkas JC, Liu N, Bleriot JP, et al. Single vs triplelumen central catheter-related sepsis: a prospective randomized study in a critically ill population. *Am J Med* 1992;93:277-82.
- Collignon PJ, Soni N, Pearson IY, et al. Is semiquantitative culture of central vein catheter tips useful in the diagnosis of catheter-associated bacteremia? *J Clin Microbiol* 1986;24:532-5.
- Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, et al. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip-cultures. *Arch Intern Med* 1987;147:873-7.
- Prager RL, Silva J. Colonization of central venous catheters. *South Med J* 1984;77:458-61.
- Richet H, Hubert B, Nitemberg G, et al. Perspective multicenter study of vascular catheter-related complications and risk factors for positive central catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 1990;28:2520-5.
- Snydman DR, Gorbea HF, Pober BR, et al. Predictive value of surveillance skin cultures in total parenteral-nutrition related infection. *Lancet* 1982;21:1385-8.
- Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *CMI* 2002;8:265-74.
- Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:438-73.
- Clarke DE, Raffin TA. Infectious complications of indwelling long-term central venous catheters. *Chest* 1990;97:966-72.
- Maki D, Stolz S, Wheeler S, Mermel L. A prospective, randomized trial of gauze and two polyurethane dressings for site care of pulmonary artery catheters: implications for catheter management. *Crit Care Med* 1994;22(11):1729-37.
- Cercenado E, Ena J, Rodríguez-Creixems M, Romero I, Bouza E. A conservative procedure for the diagnosis of catheter-related infections. *Arch Intern Med* 1990;150(7):1417-20.
- Sitges-Serra A, Linares J, Garau J. Catheter sepsis: the clue is the hub. *Surgery* 1985;97(3):355-7.
- Segura M, Alia C, Valverde J, Franch G, et al. Assessment of a new hub design and the semiquantitative catheter culture method using an in vivo experimental model of catheter sepsis. *J Clin Microbiol* 1990;28(11):2551-4.
- Douard M, Clementi E, Arlet G, et al. Negative catheter-tip culture and diagnosis of catheter-related bacteremia. *Nutrition* 1994;10(5):397-404.
- Moro M, Viganò E, Cozzi Lepri A. Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. The Central Venous Catheter-Related Infections Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15: 253-64.
- Mermel L, McCormick R, Springman S, Maki D. The pathogenesis and epidemiology of catheter related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med* 1991;91:197S-205S.
- Widmer A. Intravenous-related infections. In: Wenzel R, editor. *Prevention and control of nosocomial infections*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997;pp:771-805.
- Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-*aeruginosa Pseudomonas*. Sepsis: increasing incidence of catheter-related infections. *Medical* 1990;69:296-306.

26. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Vascular catheter-related bloodstream infection due to *Acinetobacter johnsonii* (formerly *Acinetobacter calcoaceticus* var. Lwoffii): report of 13 cases. *Clin Infect Dis* 1993;17:632-6.
27. Ambler MW, Homans AC, O'Shea PA. An unusual central nervous system infection in a young immunocompromised host. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110(6):497-501.
28. Hernandez JA, Martino R, Pericas R, et al. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 1998;83:284-5.
29. Chatzinilolaou I, Rolston K, Raad I. Central venous catheter-related *Rhodococcus* spp. Bacteremia in cancer patients. Fourth Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections in Conjunction with the 10th Annual Meeting of SHEA, Atlanta, 2000.
30. Engler HD, Hass A, Hodes DS, et al. *Mycobacterium chelonae* infection of a Broviac catheter insertion site. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:521-3.
31. Swanson DS. Central venous catheter-related infections due to non-tuberculous *Mycobacterium* species. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1163-4.
32. Chung JW, Kim BN, Kim YS. Central venous catheter-related *Rhodotorula rubra*. Fungemia. *J Infect Chemother* 2002;8:109-10.
33. Ammari LK, Puck JM, McGowan KL. Catheter related *Fusarium solani* fungemia and pulmonary infection in a patient with leukemia in remission. *Clin Infect Dis* 1993;16:148-50.
34. Kiehn TE, Nelson PE, Bernard EM, et al. Catheter associated fungemia caused by *Fusarium chlamydosporum* in a patient with lymphocytic lymphoma. *J Clin Microbiol* 1985;21:501-4.
35. Raad I, Hachem R. Treatment of central venous catheter-related fungemia due to *Fusarium oxysporum*. *Clin Infect Dis* 1995;20:709-11.
36. Klein AS, Tortora GT, Malowitz R, et al. *Hansenula anomala*: a new fungal pathogen. Two case reports and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1988;148:1210-3.
37. Haron E, Anaissie E, Dumphy F, et al. *Hansenula anomala* fungemia. *Rev Infect Dis* 1988;10:1182-6.
38. Chung JW, Kim BN, Kim YS. Central venous catheter-related *Rhodotorula rubra*. Fungemia. *J Infect Chemother* 2002;8:109-10.
39. Ammari LK, Puck JM, McGowan KL. Catheter-related *Fusarium solani* fungemia and pulmonary infection in a patient with leukemia in remission. *Clin Infect Dis* 1993;16:148-50.
40. Kiehn TE, Nelson PE, Bernard EM, et al. Catheter-associated fungemia caused by *Fusarium chlamydosporum* in a patient with lymphocytic lymphoma. *J Clin Microbiol* 1985;21:501-4.
41. Raad I, Hachem R. Treatment of central venous catheter-related fungemia due to *Fusarium oxysporum*. *Clin Infect Dis* 1995;20:709-11.
42. Klein AS, Tortora GT, Malowitz R, et al. *Hansenula anomala*: a new fungal pathogen. Two case reports and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1988;148:1210-3.
43. Haron E, Anaissie E, Dumphy F, et al. *Hansenula anomala* fungemia. *Rev Infect Dis* 1988;10:1182-6.
44. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:438-73.
45. Raad I, Narro J, Khan A, et al. Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:675-82.
46. Strinden WD, Helgersen RB, Maki DG. *Candida* septic thrombosis of the great central veins associated with central catheters. Clinical features and management. *Ann Surg* 1985;202:653-8.
47. Raad II, Hanna HA, Darouiche RO. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections: is it necessary to culture the subcutaneous catheter segment? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:560-8.
48. Sheretz RJ, Raad II, Belani A, et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1990;28:76-82.
49. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis* 1980;141:781-6.
50. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305-9.
51. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, et al. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993;168:400-7.
52. Sheretz RJ, Heard SO, Raad II. Diagnosis of triplelumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol* 1997;35:641-6.
53. Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, et al. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1997;35:928-36.
54. Widmer AF, Nettleman M, Flint K, et al. The clinical impact of culturing central venous catheters. A prospective study. *Arch Intern Med* 1992;152:1299-302.
55. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:403-7.
56. Blot F, Scchmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998;36:105-9.

Frecuencia de síndrome de intestino irritable en la consulta de medicina interna y cirugía general en tres centros de atención médica de la Ciudad de México

Víctor Hugo Córdova Pluma,^{*,**} José Luis Ibarrola Calleja,^{*,***} Martha Elena Hegewisch Orozco,^{***} Pedro Argüelles Domenzain,^{*} Miriam Vargas González,^{*} María del Carmen de la Torre Sánchez,^{*} Federico Armando Castillo González,^{***} María Angélica Maldonado Vásquez,^{***} Gilberto Cornejo López,^{***} Guillermo León Merino,^{***} Gonzalo Alemán Ortiz,^{**} Enrique Díaz Green,^{*,**} Federico Leopoldo Rodríguez Weber,^{*,**} Maricela Escarela Serrano,^{****} Ricardo Cabrera Jardines,^{*,**} Aurora Orzechowsky Rayo,^{**} José Luis Akaki Blancas,^{*,***} Jorge Rodolfo Betancourt García,^{*,***} Víctor Manuel de la Garza,^{**} Álvaro Burgos^{*,***}

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de intestino irritable es uno de los padecimientos más frecuentes en la práctica clínica diaria. En la actualidad se reconoce como un síndrome del aparato neuro-endocrino-gastrointestinal que puede expresarse de forma extradigestiva con síntomas muy floridos y estrechamente relacionado con trastornos somatomorfos.

Objetivo: conocer la frecuencia de síndrome de intestino irritable en la consulta externa de medicina interna y cirugía general en pacientes adultos de tres centros de atención médica de la Ciudad de México en un periodo de tres años.

Pacientes y método: estudio prospectivo, prolectivo, ciego simple, transversal, de asignación secuencial en una población abierta, tipo serie de casos. Se reclutaron 608 pacientes con síndrome de intestino irritable.

Resultados: de 2,925 sujetos que solicitaron consulta por alguna molestia en el aparato digestivo, 608 resultaron con síndrome de intestino irritable. La frecuencia fue de 20.78%.

Conclusiones: la frecuencia del síndrome de intestino irritable en la consulta de medicina interna y cirugía general en estos centros de atención médica de la Ciudad de México, en una población que acudió por algún trastorno digestivo, fue de 20.78%.

Palabras clave: intestino irritable, colon irritable, trastorno funcional digestivo, sistema neuro-endocrino-gastrointestinal, frecuencia de la enfermedad.

ABSTRACT

Background: Irritable bowel syndrome is one of the conditions that we found most frequently in our daily practice. At the present time it is accepted as a syndrome of the neuro-endocrine-gastrointestinal system that can be expressed with extra digestive forms, a very wide symptomatology and it is highly associated to somatomorphic alterations.

Objective: To determine to frequency of irritable bowel syndrome found at the external consult service of the Internal Medicine and General Surgery in adult patients at three centers of medical attention in Mexico City, during a period of three years.

Patients and methods: Prospective, prolective, simple blind, cross-sectional study, of sequential allocation in an opened population, series of cases- type, for which we recruited 608 patients with irritable bowel syndrome.

Results: From 2,925 patients who asked for consultation due to some digestive system complaint, 608 resulted with irritable bowel syndrome. Frequency was of 20.78%.

Conclusions: Frequency of irritable bowel syndrome in intern medicine and general surgery consultation in these medical care centers of Mexico City, in a population attending due to some digestive disorder, was of 20.8.

Key words: irritable intestine, irritable bowel, digestive functional upheaval, neuro-endocrine-gastrointestinal system, frequency of the disease.

* Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

** Departamento de Medicina Interna.

*** Departamento de Cirugía General.

Hospital Ángeles Pedregal.

**** Departamento de Medicina Interna. Hospital Ángeles Metropolitano.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Córdova Pluma. Hospital Ángeles Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055, Cons. 235, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, delegación Magdalena Contreras,

México, DF. Tel.: 555568-7834, 5135-2794, 55 5568-7834. E-mail: huggoc@hotmail.com

Recibido: septiembre, 2007. Aceptado: febrero, 2008

Este artículo debe citarse como: Córdova PVH, Ibarrola C.J.L., Hegewisch OME, Argüelles DP y col. Frecuencia del síndrome de intestino irritable en la consulta de medicina interna y cirugía general en tres centros de atención médica de la Ciudad de México. Med Int Mex 2008;24(2):120-4.

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

El síndrome de colon o de intestino irritable es, por sí mismo, descriptivo y una de las afecciones vistas con más frecuencia en la práctica clínica diaria. El confinamiento exclusivo al intestino grueso es obsoleto; ahora se acepta como un síndrome del aparato neuro-endocrino-gastrointestinal¹ que puede expresarse de forma extradigestiva y estrechamente vinculado con determinados patrones de personalidad.²⁻⁶

En 1997, el Comité de Prácticas de la Asociación Americana de Gastroenterología reportó que la prevalencia de síndrome de intestino irritable era de 5 a 25%, rango que varía según los criterios utilizados para establecer el diagnóstico.⁷ En México, algunos investigadores estiman que la prevalencia en la población abierta es de 18%,⁸ como sucede en el servicio de gastroenterología del Hospital General de México, porcentaje establecido en el seguimiento durante tres años de 347 consultas en las que se encontraron 80 casos que cumplieran con los criterios para diagnosticar síndrome de intestino irritable, lo que equivale a 23.5%.⁹ Villalobos y su grupo aceptan límites de 9 a 30% de síndrome de intestino irritable en la consulta de gastroenterología,¹⁰ porcentajes similares a los reportados por el Comité de Expertos en síndrome de intestino irritable de la Asociación de Gastroenterología de México. Estos elementos de aproximación sólo se encuentran en especialistas del aparato digestivo. En México los médicos generales, familiares, internistas y cirujanos son quienes más atienden pacientes con datos iniciales o crónicos.

Para los internistas, desde hace tiempo, el contacto inicial con estos pacientes no se origina sólo por molestias en el aparato digestivo, sino por síntomas muy floridos, porque el síndrome de intestino irritable puede expresarse con diversos aspectos extradigestivos y estrechamente vinculados con trastornos somatomorfos.^{2,6}

Es complicado ubicar a esta enfermedad en una distribución normal estadística, por lo que existen pocos trabajos que permitan conocer, con rigor metodológico, su incidencia y prevalencia; además de la trascendencia epidemiológica derivada de los días de ausencia laboral, afectación emocional y deterioro de la calidad de vida, por tratarse de un problema crónico. A esta perspectiva se agrega la urgente necesidad de obtener información detallada del comportamiento clínico en población mexicana porque el arsenal terapéutico es escaso.

En contra de lo habitual en las ciencias médicas, hoy se sabe bastante acerca de la fisiopatología del síndrome

de intestino irritable, pero poco acerca de su tratamiento. Diversas moléculas que prometían un progreso significativo fueron retiradas del mercado internacional debido a sus efectos colaterales, como fue el caso de la cisaprida. Cuando apenas se iniciaban las exitosas descripciones de la célula muscular colónica y del intestino en humanos al modificar los eventos de movilidad inter y transdigestivas, se interrumpieron los ensayos por una serie de reportes acerca de las alteraciones sobre la conducción eléctrica cardíaca. O la muy reciente suspensión del tegaserod, una aminoguanidina que actúa sobre un subtipo específico de los receptores de la serotonina (5-HT). Los receptores 5-HT₄ son responsables de la acción elemental sobre la motilidad y secreción del aparato digestivo e inicialmente ofrecían disminución de la sensibilidad visceral. Los médicos que tratamos pacientes con síndrome de intestino irritable y estreñimiento observamos varias ventajas.

En este proyecto intentamos armar una estrategia para obtener datos directos de nuestros pacientes mediante una maniobra de coordinación y suma de esfuerzos, cuyo discreto costo económico no representa un obstáculo, pero tampoco menor potencia en sus resultados. Queremos ofrecer al lector un solo aspecto: la frecuencia del síndrome de intestino irritable en una población de ciertas características. Esperamos poder crear una base de datos lo suficientemente amplia como para que en un periodo de diez años esté cercana a 10,000 pacientes.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron pacientes adultos, atendidos en un periodo de tres años, de las consultas externas de medicina interna y cirugía general de tres centros de atención médica de la Ciudad de México. El estudio fue: prospectivo, prolectivo, ciego simple, transversal y de asignación secuencial en una población abierta, tipo serie de casos,¹¹ con pacientes que acudieron, por alguna molestia digestiva, a la consulta externa de medicina interna o cirugía general de los hospitales Ángeles Pedregal y Ángeles Metropolitano y Consultorio de Ayuda a la Comunidad de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Todos los enfermos otorgaron, verbalmente, su consentimiento informado para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: padecer cualquier enfermedad que coexistiera con neuropatía visceral, como: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, enferme-

dades neurológicas primarias y reumatológicas, así como haber sido operado del tórax o pelvis. Se recibieron 2,925 pacientes pero sólo se aceptaron como verdaderamente enfermos a los que cumplieron con los dos criterios de inclusión: 1) coincidencia con la definición operacional de síndrome de intestino irritable (cuadro 1)¹² y 2) cumplir con los criterios diagnósticos de Roma II (cuadro 2).¹³ Estos criterios provienen de un sistema de consulta internacional entre expertos y la bibliografía es abundante respecto de la confiabilidad que han ofrecido a lo largo de los años. Son un consenso cuyo antecedente epidemiológico y clínico lo publicaron Manning y sus colaboradores en 1978.¹⁴⁻¹⁷ Estos aspectos se modificaron y adaptaron para hacer más eficiente el diagnóstico de síndrome de intestino irritable. Se presentaron en 1997 por la Asociación Americana de Gastroenterología.^{7,12}

Cuadro 1. Definición operativa

El síndrome de intestino irritable es un trastorno motor del aparato digestivo, sin lesión orgánica demostrable por medios convencionales. Desde el punto de vista clínico se expresa de manera predominante, pero no exclusiva, por alteración de los hábitos intestinales y dolor abdominal de distinto grado e intensidad.

Cuadro 2. Criterios de Roma II

Por lo menos tres meses de síntomas continuos o recurrentes

Incomodidad o dolor abdominal que:

Disminuye, se alivia con la defecación, o ambas cosas.

Se asocia con cambios en la frecuencia de evacuación.

Se relaciona con cambios en la consistencia de la evacuación.

Dos o más de los siguientes datos, por lo menos 25% de las veces o de los días:

Evacuaciones alteradas en frecuencia *

Evacuaciones alteradas en su forma **

Evacuaciones alteradas en su tránsito ***

Moco

Plenitud o sensación de distensión abdominal

* Más de tres movimientos de evacuación del colon por día o menos de tres movimientos por semana.

** Heces pastosas, duras o líquidas.

*** Esfuerzo, urgencia o sensación de evacuación incompleta.

Modificado de: Drossman DA¹⁵ y de las referencias 16 y 17.

Sólo se aceptó como “nuevo caso” al primer registro de un hombre o de una mujer que cumplía con los criterios de inclusión. Si esta persona en otro momento solicitaba consulta, por esta u otra afección, nuestro procedimiento impedía registrarlo de nuevo con la finalidad de evitar contabilizar dos o más veces al mismo individuo. La maniobra útil para ello fue que tres de los investigadores ajenos al reclutamiento corroboraran, nombre por nombre, a cada uno de los registrados. Además, en cada caso, de acuerdo con los síntomas enunciados por los médicos que captaron a los enfermos, aceptaron o rechazaron la calificación emitida por el investigador que aportó el caso del paciente; esto es, para admitir definitivamente al enfermo en el estudio debieron coincidir los criterios entre el médico que lo captó en la consulta y los tres investigadores que se dedicaron exclusivamente a leer los registros. Cada uno de estos investigadores revisó, en un mes, no más de 25 casos, para evitar sesgos por contaminación de lectura. No se midió la variabilidad intraobservador; sin embargo, se desecharon los expedientes en los que existió, por lo menos, una discrepancia entre los colaboradores. Fue así como se conformó una maniobra ciega simple y lineal para la calificación, de la cual dependió la inclusión como verdaderamente enfermo.

Para cada caso se realizó un registro, mismo que se envió electrónicamente a la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle para conformar una base de datos. El periodo recopilado comprendió 36 meses continuos. Cada médico evaluador recibió los criterios de Roma II por escrito, así como las recomendaciones del Comité de Prácticas de la Asociación Americana de Gastroenterología y la definición operativa de síndrome de intestino irritable.

Al inicio se invitó a 50 colaboradores pero sólo 15 respondieron y mantuvieron el flujo de información; de éstos, cuatro que en un principio colaboraron pero no lograron continuar con los requisitos del seguimiento de los pacientes, por lo que no se consideraron participantes de este trabajo y los datos de los enfermos enviados por ellos se borraron de la base de datos.

RESULTADOS

Se reunieron 2,925 sujetos que solicitaron consulta por alguna molestia digestiva. De ellos sólo 608 resultaron con síndrome de intestino irritable (371 mujeres y 237

hombres). Los límites de edad para las mujeres fueron 18 y 45 años, con un promedio de 34 años. Los límites de edad para los hombres fueron 24 a 45 años, con promedio de 28 años.

Cuadro 3. Número y porcentaje total de pacientes que acudieron con una molestia digestiva a las instituciones participantes

	<i>n (%)</i>
Hospital Ángeles Pedregal	1,420 (48.54)
Hospital Ángeles Metropolitano	843 (28.82)
Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, campus Tlalpan	662 (22.63)

Cuadro 4. Número y porcentaje de pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable en cada institución participante

	<i>n (%)</i>
Hospital Ángeles Pedregal	334 (54.93)
Hospital Ángeles Metropolitano	212 (34.86)
Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, campus Tlalpan	62 (10.19)

Por tanto:

$$x_1 = \text{número de sujetos incluidos} = 2,925$$

$$x_2 = \text{número de sujetos con criterios clínicos de síndrome de intestino irritable} = 608$$

$$y = \text{porcentaje a buscar}$$

$$(x_2) \times (\text{factor constante}) / x_1 = y$$

Sustituyendo:

$$(608)(100) / (2925) = 20.78$$

$$y = 20.78\%$$

Así, a la pregunta principal se responde que: la frecuencia del síndrome de intestino irritable en la consulta de medicina interna y cirugía general en estos centros de atención médica de la Ciudad de México, en una población que acudió por algún trastorno digestivo, fue de 20.78%.

DISCUSIÓN

En tres años se incorporaron al estudio 2,925 sujetos que acudieron por algún problema digestivo. Este modelo tiene

una desventaja: los lugares de recepción captaron a una población seleccionada, pues los individuos estudiados quedaron polarizados en dos grupos sociales, los que pueden acceder a atención médica privada en hospitales con costos que van de 60 a 80 dólares por consulta y los enfermos que acuden a la Facultad Mexicana de Medicina, de condición humilde de la zona del pueblo de Tlalpan que, desde hace años, sabe de la existencia de este servicio atendido por profesores y médicos pasantes del plantel, con un costo de dos dólares por consulta. Estas circunstancias conforman un sesgo.

Los autores intentamos, desde el inicio del proyecto, disminuir el impacto de este defecto con otros especialistas de diversos centros. Lamentablemente, nuestra convocatoria no contó con la fuerza necesaria. De un grupo de 50 invitados, sólo se tuvo respuesta de ocho cirujanos gastroenterólogos y ocho internistas, además de los tres investigadores que fungieron como auditores.

Es deseable que en otro momento pueda conseguirse la participación de otros especialistas que ejercen en instituciones de distinta naturaleza en la Ciudad de México, para obtener datos con un peso epidemiológico contundente.

Es indudable que esta investigación parte de una situación especial: identificar un síndrome cuya expresión clínica es compleja, aunada al riesgo de diagnosticarse en menor o mayor proporción a la realidad. También se enfrenta su costo económico alto, por la sobreexposición a pruebas diagnósticas, polifarmacia e, indudablemente, las múltiples visitas al especialista. Estas razones son fundamentales en nuestro grupo de investigación e insistimos en recolectar datos en números importantes, como experiencia nacional. Obtener en una serie de casos una frecuencia superior a 20% permite encontrar similitud al comparar estos resultados con los publicados por la American Gastroenterological Association, la Asociación Mexicana de Gastroenterología y los investigadores mexicanos Villalobos, Valdovinos, Schmulson y Olivera.⁷⁻¹⁰

Nosotros contamos con un diseño descriptivo puro, que aporta un número concreto, en este caso, la frecuencia. Situación por el momento suficiente para iniciar cálculos de tamaño de muestra en poblaciones afines. Es obvio que por su naturaleza metodológica, este trabajo no permite estimar la incidencia ni la prevalencia. Tampoco obtuvimos algún criterio para riesgo y pronóstico; sin embargo, es justamente la construcción de una base de datos muy cuidadosa lograda mediante este sistema lo que permitió

iniciar con diseños del tipo de casos y controles, cohortes y ensayos clínicos, además de comenzar a probar nuestras hipótesis.^{11,18}

A pesar de ello en este ejercicio encontramos fortalezas. El valor de la frecuencia es útil porque proviene de una rigurosa selección de casos evaluados por médicos que desconocían la procedencia y evolución de los enfermos.¹⁸ Se logró iniciar una base de datos ordenada, con elementos confiables como casos nuevos, aunque a esta maniobra no se le midió la variabilidad intraobservador, tarea pendiente de rectificar en la próxima etapa. Se contó con el soporte metodológico suficiente para continuar los cálculos necesarios que otorguen consistencia a la base de datos que se requiere en un periodo de diez años. Con el valor actual no es posible realizar planteamientos estadísticos no paramétricos, con rangos de error calculados.

Al momento de terminar la redacción de esta investigación se aprobó la modificación de los criterios de Roma en su tercera versión, situación que nos obliga a codificar nuevamente cada uno de los casos e incorporar las diferencias sustanciales a nuestra hoja electrónica, para facilitar la captura de los próximos enfermos con la uniformidad adecuada.

REFERENCIAS

- Hobson AR, Qazin A. Brain-to-gut signaling: central processing. In: Spiller R, Gruffid D, editors. Pathophysiology of the enteric nervous system. A basis of understanding functional diseases. New York: Blackwell, 2004;pp:34-43.
- Awad R, Cordova VH. Anal phase (Frud's classification) and rectoanal electromechanical activity. *Gastroenterology* 1986;92:1333.
- Bennett EJ, Tennant CC, Plesse C, et al. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut* 1998;43:256-61.
- Cordova VH. The relationship between functional digestive disease, the vasoactive response and the psychiatric disorders. 26th International Congress of Internal Medicine. Kyoto, 2002.
- Cordova VH, Orzechowsky A, Ibarrola JL, Dultzin B, et al. 27th International Congress of Internal Medicine 2004. Pharmacologic experience in 3 groups of Mexican women with postural hypotension and irritable bowel syndrome.
- Cruz Ruiz M, Ortiz Herrera R, Muñiz Jurado D, Padierna Luna JL. Asociación de depresión y ansiedad en pacientes con síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroentrol Mex* 2007;72(1):29-33.
- American Gastroenterological Association Patient Care Committee. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997;112:2120-37.
- Schmulson M. Síndrome de colon irritable: ¿hay una terapéutica eficaz? En: Valdovinos MA, Milke P, Uscanga L, editores. *Gastroenterología, hepatología y nutrición basadas en evidencias*. México: Masson, 2002;pp:117-28.
- Rosas BV, Serrano LA. Manifestaciones del estrés en el aparato digestivo. En: Halabe J. *Temas de Medicina Interna. Estrés y manifestaciones clínicas*. México: McGraw-Hill-Interamericana, 1988;pp:90-101.
- Schmulson M. Colon irritable. En: Villalobos JJ, Valdovinos MA, Olivera MA, editores. *Principios de Gastroenterología*. México: Méndez Editores, 2000;pp:502-3.
- Córdova VH y col. *Manual de Metodología en la Investigación Clínica*. México: ULSA, 2000;pp:12-13, 23-27.
- Córdova Pluma VH. Colon irritable. En: Ramiro HM, Lifshitz GA, Halabe CJ, Frati MAC, editores. *El Internista*. 3^a ed. México: Nieto Editores, 2008;pp:711-7.
- Camilleri M, Prather CM. The irritable bowel syndrome: mechanisms and practical approach to management. *Ann Intern Med* 1992;116:1001-8.
- Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ* 1978;2:653-54.
- Drossman DA. *Functional gastrointestinal disorders. Diagnosis and treatment*. Boston: Little Brown, 1994.
- Camilleri M, Spiller R. *Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment*. Boston: WB Saunders, 2002.
- Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997;112:2120-37.
- Jenicek M. Prevalencia e incidencia como medidas de morbilidad. En: Jenicek M. *Epidemiología. La lógica de la medicina moderna*. Barcelona: Masson, 1996.

Coccidioidomicosis

Luis Alfonso Moroyoqui Navarro,* Sergio Ramón Figueroa Saucedo**

RESUMEN

La coccidioidomicosis es una enfermedad milenaria que ha acompañado al hombre desde tiempos ancestrales. Prácticamente sólo existe en el Continente Americano. Es producida por un hongo dimórfico (*Coccidioides* spp), del cual hay dos especies: *immitis* confinada al sur de California y probablemente la región fronteriza con Tijuana, Baja California, y la especie *posadasii*, fuera de esta área, ambas con fenotipo idéntico pero con algunas diferencias genotípicas, que no parecen traducir diferencias clínicas o de respuesta al tratamiento. En México no existen estadísticas confiables de coccidioidomicosis; debido a la falta de legislación al respecto, no es obligatorio dar parte y para nuestro país no significa un problema de salud pública, lo cual está por demostrarse cuando haya estadísticas apropiadas. Hay que destacar que más de la mitad de las infecciones primarias son asintomáticas; el resto tiene signos y síntomas generales, dermatológicos y respiratorios conocidos como "fiebre del valle o reumatismo del desierto". La afección pulmonar aguda es indistinguible de la neumonía de origen bacteriano. La coccidioidomicosis extrapulmonar ocurre en 0.5% de los casos y se afectan más comúnmente las meninges, los huesos, las articulaciones, la piel y los tejidos blandos. El diagnóstico se basa principalmente en identificación y aislamiento de las formas saprobias o parásitas del hongo, mediante cultivo y sondas genéticas o la identificación microscópica del hongo en cualquiera de sus dos fases en tejidos o fluidos. Actualmente contamos con una amplia variedad de pruebas serológicas en México. La expresión clínica va desde la primoinfección no complicada, de alivio espontáneo, hasta las formas diseminadas agudas casi siempre mortales a pesar del tratamiento; por eso las estrategias terapéuticas varían considerablemente de un paciente a otro. Durante décadas los antimicóticos más utilizados fueron la amfotericina B, el fluconazol y el itraconazol; ahora se indican triazoles y equinocandinas, como monoterapia o combinados, ofrecen una nueva alternativa en el tratamiento de la coccidioidomicosis crónica o diseminada, que sigue siendo un reto terapéutico.

Palabras clave: coccidioidomicosis, México, triazoles, equinocandinas.

ABSTRACT

Coccidioidomycosis is a millenarian disease that has accompanied the humanity from the ancestral times, limited practically to the American continent. It is caused by a dimorphic fungus *Coccidioides* with two species identified: *immitis* and *posadasii*, with equal genotypical but phenotypical difference, but apparently no clinical or therapeutic significance. There are not reliable statistic of coccidioidomycosis in Mexico. Due to lack of legislation on the matter is not obligatory to report, it does not seem to be a public health problem, but this can only be demonstrated when reliable statistics are available. More than half of the primary infections are asymptomatic; the rest present with signs and general, dermatological and respiratory symptoms. The disease is also known as valley fever or desert rheumatism. The acute pulmonary presentation is indistinguishable from bacterial community acquired pneumonia. Extrapulmonary coccidioidomycosis is seem in 0.5% of the cases; the most commonly involved are the meninges, bones, joints, skin and soft tissues. The diagnosis is based mainly on the identification and isolation of the saprophytic or parasitic fungus by means of culture and genetic soundings or microscopic visualization of the fungus in any of two phases in fluids or tissues. At present in our country we have a variety of serology tests. Clinical presentation ranges from a noncomplicated autolimited first infection without treatment, to the acute disseminated forms almost always fatal despite treatment. For this reason therapeutic strategies vary considerably in different patients. For decades the most used antifungal drugs have been amphotericin B, fluconazole and itraconazole, currently new triazoles and echinocandins, as a monotherapy or combined, promise to be a new alternative in the treatment of chronic or disseminated coccidioidomycosis a therapeutic challenge.

Key words: coccidioidomycosis, Mexico, triazoles, echinocandins.

* Residente de cuarto año de medicina interna.

** Médico internista, Jefe de la División de Medicina Interna. Hospital de Especialidades número 2, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora.

Correspondencia: Dr. Luis Alfonso Moroyoqui Navarro. Tel. (644) 1413774. E-mail: moroyok@hotmail.com

Dr. Sergio Ramón Figueroa Saucedo. Tel.: (644) 4134590. E-mail: serfig33@yahoo.com.mx

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

Este artículo debe citarse como: Moroyoqui NLA, Figueroa SSR. Coccidioidomicosis. Med Int Mex 2008;24(2):125-41.

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

Investigaciones del siglo pasado mostraron *C. immitis* en esqueletos de habitantes de la cultura Sinagua de Arizona que datan de los años 1400-1000 aC.¹

La coccidioidomicosis es producida por un hongo dimórfico, *Coccidioides* spp que tiene dos especies: *C. immitis* confinada al sur de California y probablemente región fronteriza con Tijuana Baja California, y *C. posadasii*, fuera de esa área; ambas tienen fenotipo idéntico pero algunas diferencias genotípicas, que no parecen diferir en sus manifestaciones clínicas ni en su respuesta al tratamiento.²

Actualmente en nuestro país no hay una estadística confiable de coccidioidomicosis, debido a falta de legislación al respecto, y a que no es obligatorio dar reporte. En todo caso no es un problema de salud pública, al contrario de lo ocurre en Estados Unidos. Sin embargo, el problema es subestimado; es mucho más importante de lo que creemos. En México numerosas micosis; de las 36 descritas en todo el mundo según la OMS, 32 existen en nuestro país,³ donde la epidemiología de la coccidioidomicosis es incierta y contradictoria. Ochoa González señala que los pacientes proceden principalmente de los estados de Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, y parte de Durango, Zacatecas y San Luis Potosí.⁴ Este estudio es el más confiable; no ha sido renovado hasta la fecha. Sin embargo, los informes de la Secretaría de Salud (SSA) en 1994 son incompletos pues señalan que los estados con mayor número de casos informados son: Nuevo León, Chiapas y Oaxaca,⁵ quizá debido a que en nuestro país el informe epidemiológico no es obligatorio, lo que difiere de lo que sucede con la tuberculosis, el dengue y otros. El mapa geográfico de referencia, de distribución más creíble disponible en México, es el de Baptista y col.³ (figura 1).

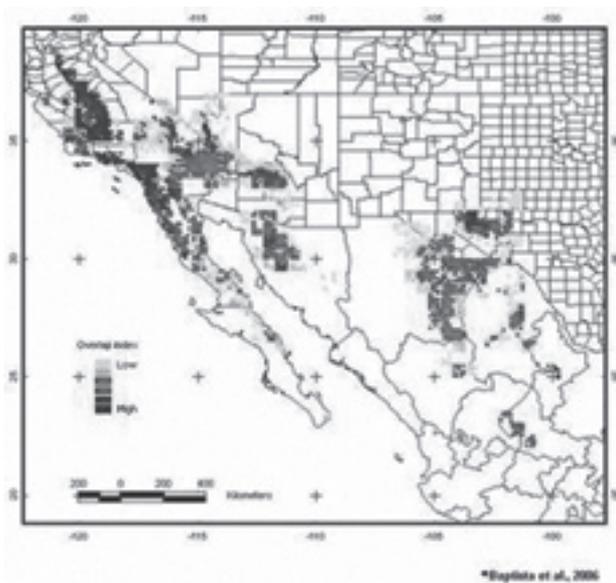


Figura 1. Tomado de: Baptista & Riquelme. La coccidioidomicosis, una enfermedad letal que se estudia en CICESE; Gaceta Electrónica del Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE), UABC. <http://gaceta.cicese.mx> 2006:1(110)

Esta micosis es endémica en las zonas de clima y vegetación desérticos del Continente Americano, con alto contenido en sales, pH alcalino del sur de Estados Unidos y norte de México; ocasionalmente se diagnostican algunos casos fuera de áreas endémicas, pero casi siempre con el antecedente de haber estado en un área endémica previamente o a través de un fomite sin haber visitado el área endémica.⁶

En realidad, la zona endémica de esta micosis se extiende ampliamente por el hemisferio occidental. Fue descrita por primera vez en un soldado argentino, en 1892, como un caso de micosis fungoide.⁷

Los factores de riesgo son actividades que exponen al sujeto a contacto con polvo contaminado, especialmente de áreas no cultivadas en zonas endémicas.⁸ Los arqueólogos son un grupo con riesgo.⁹ Se sabe que cuando realizan trabajo en campo perturban el medio ambiente y al aspirar el polvo de las excavaciones adquieren el hongo y la enfermedad. El personal militar es otro grupo en riesgo.¹⁰ En Estados Unidos, durante la segunda Guerra Mundial, se registraron muchos brotes de coccidioidomicosis entre el personal que realizó maniobras en el desierto, especialmente los prisioneros de guerra alemanes, cautivos en campos en Arizona. Un tercer grupo en riesgo, difícil de explicar, es el de las embarazadas¹¹ que se enferman; no se sabe si por un motivo inmunológico o por otro factor desconocido, se piensa que pueda deberse a la depresión de la inmunidad celular durante la gestación o por las concentraciones de estrógenos que favorecen la reproducción del hongo.¹² La tasa de diseminación durante el embarazo es 40 a 100 veces mayor que en la población general, con una mortalidad entre 20 y 90%. No obstante, el tema es controvertido. Hay expertos que opinan que dichos resultados son artefactos debidos a un sesgo de informe.¹³ Otros individuos en riesgo son los trabajadores de la construcción,¹⁴ las víctimas de terremotos¹⁵ y los cazadores.¹⁶

La coccidioidomicosis no parece transmitirse de humano a humano^{17,18} debido, probablemente, a que la virulencia del hongo se debe a la cantidad más que al volumen del inóculo. Además, la expectoración transportaría endosporas y esférulas y no artroconidias, que son las formas infectantes.

El ciclo vital del hongo se relaciona estrechamente con los ciclos de lluvia; aumentan considerablemente después de un periodo de lluvia, cuando sigue un largo periodo de sequía, se desecan sus hifas fácilmente hasta que se frag-

mentan (artroconidias) y se dispersan, para ser inhaladas por los huéspedes. Así termina su ciclo saprobio e inicia su ciclo parasitario.¹

La enfermedad puede afectar individuos de cualquier edad, niños o ancianos en quienes el pronóstico es más desfavorable. Los varones son más susceptibles a la enfermedad. Se pensaba que se debía al tipo de ocupación con exposición a polvo contaminado; sin embargo, los varones tienen mayor tendencia a la diseminación, y se observa el mismo comportamiento en niños varones,⁶ lo que sugiere un componente genético u hormonal.¹⁹ También se ha descrito una asociación de la enfermedad diseminada en filipinos o en individuos de raza negra, pero no se ha visto predisposición racial.¹⁹

Los enfermos con padecimientos que afectan la capacidad de respuesta inmunitaria celular, que aun con un inóculo mínimo fácilmente tienen la enfermedad, y el sistema de defensa será rebasado por la capacidad invasora del hongo. Por tanto, los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los diabéticos, los que tienen un trasplante y están en tratamiento con inmunosupresores, y los que padecen neoplasias están expuestos a padecer la enfermedad crónica o diseminada.²⁰⁻²⁵

PATOGENIA

En el suelo de regiones endémicas, *Coccidioides* spp se encuentra en su fase saprobio o infectante, compuesta por hifas que contienen estructuras denominadas artroconidios. Las hifas se fragmentan incluso con las corrientes de aire más tenues y los artroconidios así son transportados por el viento a grandes distancias.⁶ Habitualmente *C. immitis* crece a una profundidad entre 5 y 30 cm por debajo de la superficie del suelo, especialmente alrededor de los agujeros de madrigueras de roedores o reptiles.³

Una vez inhalados los artroconidios, se alojan en los alvéolos pulmonares y provocan la primera línea de defensa, a cargo de los polimorfonucleares y macrófagos.^{26,27} Los primeros producen quimiotácticos²⁸ para desencadenar el proceso inflamatorio y provocar mayor respuesta ante el microorganismo; también se activa el sistema de complemento,²⁹ los macrófagos fagocitan las artroconidias pero no pueden lizarlas,³⁰ sino hasta que sean activados o sensibilizados por los linfocitos TH1,³¹ lo cual sucederá posteriormente, cuando, después de acudir al llamado del polimorfonuclear y todas sus sustancias quimiotácticas, se

encuentren con los macrófagos y los conviertan en células presentadoras; éstas, a su vez, activarán a los linfocitos B, que producirán anticuerpos específicos; así mismo activarán a los linfocitos TH2, que son fundamentales para activar las células NK específicas para combatir al hongo en su fase parásita. Otras células que acuden al llamado son los eosinófilos y los mastocitos que liberan histamina e IgE en grandes cantidades (figura 2). Por lo general, esta extraordinaria coordinación de nuestro sistema inmunitario es suficiente para controlar un inóculo pequeño, como generalmente ocurre, y la enfermedad no progresa ni tiene traducción clínica, más allá de una “fiebre del valle”; se alivia espontáneamente en unos días. Por esta razón los pacientes con escasa capacidad de respuesta inmunitaria celular sufren formas diseminadas de la enfermedad, casi siempre mortales.

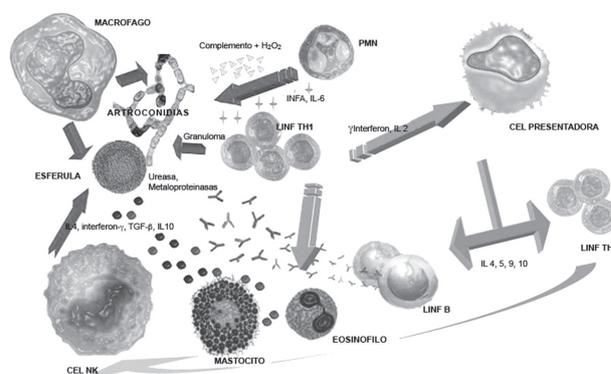


Figura 2. Patogenia.

Por su parte *Coccidioides* ssp se defiende de tales ataques. Una de las defensas del hongo se debe a una glucoproteína de la pared (SOWgp) en las endosporas, indispensable para el reconocimiento del sistema inmunitario, por ende, la opsonización de éstas con anticuerpos específicos. El hongo desarrolla una metaloproteinasas (MEP1) que digiere la glucoproteína en la superficie de las endosporas, para evitar que sean reconocidas por nuestro sistema inmunitario. Esto sugiere que la Mep1 desempeña un papel determinante en la patogenicidad de la coccidioidomicosis y contribuye así a la capacidad del patógeno de persistir en su hospedero.³² Fariba y sus colaboradores señalan que el amoniaco producido enzimáticamente por la ureasa de las esférulas durante el ciclo parásito de *Coccidioides posadasii* contribuye a la exacerbación de la infección y realza su virulencia, provocando el pH alcalino ideal que requiere para su óptimo desarrollo.³³

Desde que ingresan al sistema respiratorio los artroconidios, hasta su transformación en una esférula madura llena de endosporas a punto de eclosionar, transcurren 120 horas; 12 a 24 horas después se rompe y libera endosporas en los tejidos circundantes; cada una con el potencial de convertirse en una nueva esférula.³⁴ Aunque la esférula es la forma parásita típica, presente en tejidos, frecuentemente se observan hifas septadas o artroconidios. Cuando una esférula regresa al medio ambiente (o en un medio de cultivo apropiado) revierte rápidamente a la fase saprobia. Se puede concluir que los linfocitos T son el centro de la respuesta inmunitaria efectiva y que son éstos los que activan a las demás células implicadas en la respuesta inflamatoria.^{30,35}

En la enfermedad diseminada nuestro sistema inmunitario se ve presionado a producir grandes cantidades de anticuerpo e IgE³⁶ lo que sugiere que la respuesta celular a cargo de los linfocitos Th2 es ineficaz.³⁷

CUADRO CLÍNICO

El espectro de la enfermedad debido a *Coccidioides* spp es muy amplio y depende de las defensas del huésped, del tamaño del inóculo y, posiblemente, de factores específicos de la virulencia o de la resistencia del microorganismo.^{32,33}

Cerca de 60% de infecciones tienen pocos o ningún síntoma respiratorio; 40% restante se presentan en forma sintomática y frecuentemente como un síndrome pulmonar subagudo de alivio espontáneo. Varias semanas o meses después desaparece el problema pulmonar, a menudo sin tratamiento.³⁸⁻⁴⁰ La enfermedad aguda o subaguda se presenta como una simple infección de vías respiratorias superiores o puede ser una neumonía adquirida en la comunidad que se confunde con una neumonía de origen bacteriano.⁴¹ La única demostración de infección es la conversión de la prueba cutánea con coccidioidina o esferulina. En el resto de los casos, los síntomas aparecen aproximadamente tres semanas después de haber adquirido la infección. Valdivia y su grupo señalan que aproximadamente 29% de 56 pacientes del sureste de Arizona con neumonía adquirida en la comunidad tenían coccidioidomicosis. Los síntomas comienzan generalmente en 7 a 21 días de la inhalación de artroconidios. Los pacientes se quejan de fiebre, tos, malestar, mialgias y disfagia y 20% con neumonía adquirida en la comunidad por *Coccidioides* sufría dolor de cabeza.⁴²

Los pacientes generalmente tienen tres o cuatro síntomas; los más comunes son: tos (74%), fiebre (56%), diaforesis nocturna (35%), dolor de pecho pleurítico (33%), escalofríos (28%), disnea (27%), artralgia (13%), mialgias (12%), pérdida de peso (21%) y erupción cutánea (14%). Los que padecen enfermedad diseminada muestran afección de la piel más comúnmente, por probable daño fungicida.¹⁹

Este cuadro se conoce como “fiebre del valle de San Joaquín” (que es la zona hiperendémica del sur de California).⁴³

Con frecuencia se prescribe tratamiento empírico a las neumonías adquiridas en la comunidad y el curso natural de los síntomas es hacia la resolución, lo que produce un “engaño” al médico. Entonces la terminación temprana del embarazo pudiera ser considerada. La amfotericina B parece ser la menos agresiva para el feto, se puede combinar incluso con azoles si la activación de coccidioidomicosis ocurre después del tercer mes, pues ya habría pasado el riesgo de su teratogenicidad. Los niños que adquieren *C. immitis* tienen un porcentaje muy alto de mortalidad. El problema aumenta si se utilizan esteroides o si el huésped sufre inmunodeficiencia. La evaluación de un nódulo pulmonar solitario es más compleja cuando se ignoran los antecedentes de coccidioidomicosis.

A veces los pacientes complicados o con daño fibropulmonar crónico tienen tos crónica, diaforesis nocturna, hemoptisis, pérdida de peso, fatiga y disnea,⁴⁴ lo que simula un cuadro de tuberculosis pulmonar.^{45,46} Los síntomas duran generalmente menos de tres semanas, aunque la fatiga puede ser prolongada. Las manifestaciones transitorias de la piel son: eritema nodoso o eritema multiforme, en 10 a 50% de los pacientes. Cerca de 5% de la gente infectada tiene enfermedad pulmonar residual asintomática, generalmente nódulos o cavidades de paredes delgadas, que pueden reactivarse después de varios años, cuando las condiciones inmunológicas lo permiten.⁴³ Los nódulos pueden sugerir una neoplasia y muestran serología negativa.⁴⁷ Sólo 5% llegan a padecer enfermedad crónica y quizá menos de 1% de todas las infecciones se disemina.⁴⁸

La coccidioidomicosis extrapulmonar excepcionalmente carece de un foco primario pulmonar, como en los casos infrecuentes de inoculación percutánea.⁴⁹ Los sitios extrapulmonares afectados más comunes son las meninges, los huesos, las articulaciones, la piel y los tejidos blandos.

La diseminación miliar extensa es rara, existen cuando se desarrolla rápidamente. Hay casos de alivio espontánea de infecciones subclínicas, en el ojo y en la zona genitourinaria, incluso con diseminación hematogena sin consecuencias clínicas.^{50,51} La forma más peligrosa de la enfermedad es la infección meníngea, que ocurre en 0.15 a 0.75% de coccidioidomicosis extrapulmonares, lo cual obliga al tratamiento de por vida.⁵²

La diseminación puede ocurrir en meses o en años después de la infección primaria; esto depende del estado inmunológico del paciente. La genética del huésped, en especial HLA clase II y grupo AB0, puede desempeñar un papel en la diseminación y gravedad de la infección.⁴⁷ Si se deteriora la inmunidad, por ejemplo por un cáncer, infección por VIH, terapia inmunosupresiva, pacientes diabéticos, la enfermedad no se alivia espontáneamente y evoluciona; persiste la fiebre, la pérdida de peso y los síntomas respiratorios. Las radiografías de tórax muestran una combinación de infiltrados y fibrosis, incluso de cavitaciones biapicales.^{20,23,53,54} En áreas endémicas, *C. immitis* anteriormente se diagnosticaba con frecuencia cuando se reseca un nódulo pulmonar en búsqueda de malignidad.⁴³

La enfermedad meníngea es menos común. La zona gastrointestinal rara vez se afecta. Es rara la infección después de una inoculación percutánea traumática o yatrogénica, con artroconidias y simula un cuadro de nocardiosis cutánea o esporotricosis.⁴⁷ También es raro que la coccidioidomicosis evolucione de neumonía a SIRA o a choque séptico.^{55,56} En tal caso, los cultivos de esputo o de lavado broncoalveolar son positivos casi en 100%.⁵⁷ Si no se hace el diagnóstico y el proceso no se alivia espontáneamente, los pacientes faltan al trabajo o a la escuela, un mes en promedio.⁵⁸ En Estados Unidos los costos médicos por esta enfermedad ascienden a más que 20,000 millones de dólares al año.³⁹

La mortalidad de pacientes con sepsis es del 100% a pesar de la terapia antimicótica.^{56,57} La afección ósea y a las articulaciones ocurre aproximadamente en 20% de los casos con enfermedad diseminada.^{59,60} Se afectan sobre todo el esqueleto axial, las vértebras (especialmente torácicas), el cráneo, el esternón y las costillas.⁶¹ La enfermedad ósea es crónica y eventualmente destruye los huesos. La afección vertebral se manifiesta generalmente como osteomielitis; se extiende a los tejidos blandos; crea abscesos paraespinales y del psoas, por lo que la afección vertebral puede ser confundida inicialmente con mal de

Pott⁶² o con otras enfermedades granulomatosas, o malignas.⁶³ La enfermedad del disco intravertebral es menos común.^{63,64} El hongo se instala especialmente en prominencias óseas, como la tuberosidad tibial, los maléolos, las apófisis radiales y los estiloides, las apófisis acromiales y las epífisis de los huesos largos; cualquier otro sitio puede estar afectado.⁶⁵ La razón de su preferencia por estas áreas puede vincularse con a la actividad medular residual.⁶⁶ En la mayoría de los caso hay lesiones esqueléticas en varios huesos.⁶⁷ La enfermedad articular se presenta como sinovitis o derrame sinovial; al mismo tiempo que una osteomielitis del hueso adjunto o viceversa. La rodilla y los tobillos son preferidos por el hongo, aunque puede invadir cualquier articulación. La afección de los huesos faciales es rara. La exploración ósea es muy valiosa en el diagnóstico. Las lesiones óseas suelen ser unifocales en más de 90% de casos.

Las manifestaciones de la coccidioidomicosis en piel son frecuentes: pápulas, nódulos y placas verrugosas que pueden evolucionar a la ulceración o abscesos.⁶⁸ Las áreas más afectadas son el surco nasolabial y el área esternoclavicular, pero puede ser cualquier localización.⁶⁹

La afección al sistema nervioso central ocurre en 30 a 50% de los casos con enfermedad diseminada. La meningoencefalitis por *Coccidioides* spp es semejante a la tuberculosis: evolución crónica, líquido cefalorraquídeo (LCR) con aspecto de agua de roca y baja glucosa; ataque a los núcleos basales y tendencia a obstruir la circulación del LCR y causar hidrocefalia. Su pronóstico es muy malo.⁷⁰⁻⁷² La afección a las meninges ocurre sobre todo en las basilares.^{73,74} El paciente puede referir como único síntoma cefalea; generalmente sin irritación meníngea. El diagnóstico temprano de meningitis por *Coccidioides* spp es importante, pues sin el tratamiento, 90% los pacientes muere en los siguientes 12 meses.⁷⁵ Se concluye que debe considerarse el diagnóstico de meningitis por *Coccidioides* en cualquier paciente con antecedente de coccidioidomicosis que sufre cefalea o alteraciones neurológicas. Se recomienda obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo aun en ausencia de síntomas en pacientes con lesiones faciales, sobre todo de los dos tercios superiores.

En pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) la coccidioidomicosis aparece como una enfermedad oportunista, sobre todo en pacientes que viven en zonas endémicas. En un principio, en los primeros casos de VIH en California, Estados Unidos, los pacientes morían

con una enfermedad pulmonar difusa muy avanzada. Más tarde se correlacionaría con cantidad de linfocitos CD4 menor de 250 células/ μ L, en la forma diseminada. La supervivencia era de unos meses después del diagnóstico.⁵³ El uso de nuevos antirretrovirales altamente activos ha reducido la aparición de formas diseminadas.⁴³

En México la forma clínica más frecuente es la pulmonar. Hay pocos casos informados con diseminación a la piel, huesos o meninges. La mayor parte de los registros proceden de pacientes pediátricos.⁴⁵ Llama la atención un informe de dos casos de pericarditis por *Coccidioides* spp, forma clínica muy rara.⁷⁶

DIAGNÓSTICO

Hay muchas formas clínicas de coccidioidomicosis.⁷⁷ Se requiere un alto índice de sospecha diagnóstica, sobre todo en zonas endémicas y una buena historia clínica, que investigue antecedentes de visitas o estancias en esas zonas.

Antes del desarrollo de las pruebas específicas de diagnóstico de laboratorio, la infección se consideraba una enfermedad mortal. Sin embargo, Smith y su grupo,⁴⁴ por medio de una prueba cutánea y un análisis serológico antigénico, informaron que la mayor parte de las infecciones eran asintomáticas, y que el alivio espontáneo era la regla.

La dificultad principal del diagnóstico es no considerar coccidioidomicosis como una posibilidad donde los principales auxiliares diagnósticos siguen siendo la microscopia, el cultivo y la serología.⁴³

El diagnóstico confiable de coccidioidomicosis se basa en que el médico sospeche la enfermedad; de ello dependerá el tipo de pruebas o análisis que se empleen en el estudio del paciente.⁷⁸ Los estudios rutinarios de laboratorio sólo muestran una velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada y eosinofilia, datos inespecíficos un poco más orientadores.⁷⁹

Los hallazgos en las radiografías de tórax o en las imágenes por resonancia magnética, o topográficas, no confirman el diagnóstico clínico, por lo que es necesario recurrir al laboratorio microbiológico.⁷⁸

El diagnóstico definitivo de coccidioidomicosis se basa en la identificación del hongo mediante cultivo, muestras de tejidos o fluidos. El hongo crece en tres o cuatro días, y lo hace en casi todos los medios de cultivo,⁴⁷ por lo que se recomienda su identificación definitiva con el uso de sonda genética.⁴⁹

La visualización de esférulas en secreciones o tejidos con varias tinciones, incluida la de Papanicolau, también es un criterio diagnóstico definitivo.⁸⁰

Las pruebas serológicas son importantes para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes; deben realizarse en laboratorios con experiencia. La IgM contra *Coccidioides* se detecta en 75% de los pacientes en la primoinfección, mientras que la IgG suele aparecer después; persiste elevada por más tiempo. Títulos superiores a 1:32 indican enfermedad diseminada. Se exceptúan los pacientes con meningitis por *Coccidioides* que no suelen presentar títulos elevados de IgG.⁸¹ El seguimiento de los pacientes se hace con mediciones de IgG en serie para valorar la respuesta al tratamiento.⁴⁴

MICROSCOPIA

El cultivo, igualmente específico, aun siendo más rápido, identifica esférulas en partes blandas infectadas o en preparaciones citológicas;^{82,83} aunque otras estructuras pueden asemejarse de vez en cuando a esférulas.^{84,85}

En pacientes inmunocompetentes los cambios inflamatorios ocurren normalmente en dos fases: temprana y tardía. La fase temprana muestra una reacción aguda, mezcla de polimorfonucleares y bajo número de células granulomatosas.⁸⁶ Puede haber eosinofilia de partes blandas y rodeando al músculo (fenómeno de esplendor de Höeppli). Cuando las endosporas maduran a esférulas, predomina la reacción granulomatosa con una afluencia de linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas. Las reacciones inflamatorias mezcladas pueden ocurrir cuando las esférulas se rompen y lanzan las endosporas de su interior, precipitando la recurrencia de la respuesta de los polimorfonucleares.

Las preparaciones teñidas con hidróxido del potasio (KOH) son útiles y fácilmente disponibles, pero carecen de sensibilidad y especificidad. La tinción fluorescente de Withe con fluoruro de calcio (CaF) es la mejor para detectar hongos; permite la unión a la quitina y a la celulosa de la pared celular.⁸⁶ La lectura de la tinción requiere personal capacitado y atención a los detalles morfológicos.

La tinción de plata de Grocott-metenammina es la más sensible para identificar hongos en preparaciones histopatológicas. Sin embargo, suele ser difícil observarlas y diferenciarlas (endosporas dentro de esférulas) de los

elementos de partes blandas (por ejemplo, las gotitas del moco y los gránulos del glucógeno), así como de algunas bacterias. Estas tinciones y su interpretación deben ser hechas por personal muy capacitado.

Otras tinciones histológicas frecuentemente usadas son la tinción ácida de Shiff y la de hematoxilina/eosina. En ocasiones, tinciones con Giemsa, Papanicolau, y con mucicarmín también permiten identificar *Coccidioides*.⁸⁶

La observación de una esférula madura de *C. immitis* con endosporas es patognomónica de infección.⁴³ Sin embargo, las formas de micelio también se pueden observar en los especímenes tomados de la periferia de las cavitaciones o de la piel; sin esférulas, aunque éstas no proporcionan la identidad del hongo, pues pueden confundirse con otros hongos. Las endosporas también se pueden confundir con levaduras de *Histoplasma*, *Candida* o *Criptococo*. Las esférulas pequeñas no maduras que se aíslan pueden confundirse con las formas de crecimiento de levaduras de *Blastomyces*.^{86,87}

Muñoz-Hernández y colaboradores describieron por primera vez el diagnóstico microbiológico de pacientes mexicanos con coccidioidomicosis pulmonar, en quienes las hifas fueron frecuentes (15 de 26 pacientes).⁸⁸

La exploración microscópica del esputo es positiva en 10% de casos.⁸ Si se sospecha la infección pulmonar y no se puede obtener el esputo, se requiere un procedimiento invasor, tal como broncoscopia con lavado y cepillado bronquial o aspiración con aguja fina.⁴³ La broncoscopia aumenta de manera importante la sensibilidad, sobre todo si hay una lesión en las vías aéreas o en el parénquima, de donde se tomará una biopsia.⁸⁹ Otra opción es un lavado broncoalveolar para encontrar al hongo en una citología.^{90,91}

En los pacientes con VIH los cultivos de esputo y de lavado broncoalveolar frecuentemente son negativos, y se hace necesaria una biopsia pulmonar.⁴³

Si hay lesiones cutáneas se debe tomar una biopsia, prueba fácil y rápida, que casi siempre da resultados positivos. Todas las muestras tomadas de tejidos blandos se deben teñir con reactivos de plata por su alta especificidad para hongos.⁸

La exploración directa de especímenes es más rápida que el cultivo de *C. immitis*, pero no es tan sensible.⁹² Por lo tanto, ambos procedimientos se deben solicitar rutinariamente al laboratorio.

CULTIVO

Coccidioides spp se desarrolla en la mayor parte de los medios de cultivo (agar Sabouraud, agar con cicloheximida) y medios bacterianos (agar sangre y chocolate hasta el medio selectivo de extracto de levadura usado para *Legionella*).⁸⁷ El crecimiento ocurre generalmente en cuatro o cinco días en la mayor parte de los medios. Las colonias jóvenes (dos a tres días después del crecimiento) no tienen artroconidias. Las colonias son generalmente blancas “polvorosas” pero pueden tener distintos colores, especialmente al envejecer. La producción de artroconidias ocurre mientras crece la colonia. Para confirmar el aislamiento de *Coccidioides* spp en un cultivo, se recomienda realizar una sonda genética género-específica molecular (Sonda GENPROBE, San Diego, CA), que reconoce ambas especies pero no las distingue. Su diferenciación es innecesaria, ya que no difieren en su comportamiento clínico y responden de igual manera al tratamiento. Esto pudiera cambiar entre más se conozca sobre las dos especies. La vía respiratoria proporciona el porcentaje más alto de aislamiento en el cultivo de *Coccidioides* spp. En la publicación de Sussland y su equipo se obtuvo un índice total de aislamiento de 3.2% de todos los especímenes de cultivo de hongos ($n = 55.788$) en un periodo de seis años; de las muestras de vías respiratorias aislaron 8.3% ($n = 10.372$). En el hemocultivo fue de 0.4% ($n = 5.026$) y para urocultivos de 0.6% ($n = 649$). Del sistema nervioso central el porcentaje de aislamiento también fue bajo (0.9%). El método estándar para el diagnóstico de coccidioidomicosis del sistema nervioso central sigue siendo el serológico más que el cultivo. No hay estándar para la prueba *in vitro* de la sensibilidad de *Coccidioides* spp a fármacos. En algunos modelos animales, la prueba de antibiograma no correlaciona con resultados terapéuticos,⁹³ de modo que la prueba rutinaria de sensibilidad farmacológica de *Coccidioides* spp no tiene utilidad.

Los cultivos maduros son muy infecciosos y deben ser manejados solamente por personal experimentado en los laboratorios con el equipo de seguridad apropiado.⁹⁴ *C. immitis* no siempre puede identificarse en su forma de micelio. En el pasado, esto se hacía inoculando ratones o usando procedimientos especiales *in vitro* para producir esférulas,^{95,96} proceso llamado “endosporulación”, o extrayendo micelios y tiñéndolos con timerosal (mertiolate) para mostrar un antígeno específico^{97,98} que indica la presencia del hongo por un cambio del color. Desafortunadamente,

esta estrategia no es suficientemente específica y su uso es incierto.⁹⁹ Las sondas específicas de ADN aplicadas al cultivo son obsoletas.^{100,101}

Los cultivos, de piel y de hueso, tienen una alta posibilidad de desarrollarse y deben solicitarse cuando el diagnóstico está en duda o cuando los especímenes quirúrgicos estén disponibles.¹⁹

Para el diagnóstico de las formas pulmonares graves acompañadas de enfermedad hepatoesplénica se ha comprobado la utilidad de los hemocultivos, con la técnica de lisis-centrifugación.^{70, 71}

SEGURIDAD

A pesar del valor diagnóstico de cultivar el hongo, existe un riesgo para el personal del laboratorio porque la fase de micelio es altamente infecciosa.^{101,102} Por esta razón, si se observa un micelio en un cultivo, la caja de Petri o el envase no debe abrirse salvo que sea dentro de un gabinete biológico de contención y por personal experimentado.

Proceso de aislamiento. Ambas especies de *Coccidioides* se consideran agentes selectos del bioterrorismo, y los laboratorios que los aíslan deben seguir normas muy estrictas de procedimientos.^{103,104}

La notificación del diagnóstico posible de coccidioidomicosis se debe notificar al personal del laboratorio para prevenir la exposición accidental que conduce a la infección de los técnicos. Las sondas ADN-específicas, aún no disponibles en todos los países,¹⁰¹ son el método de elección.

El riesgo de inhalar artroconidias en el laboratorio clínico es alto. Las características de seguridad para el laboratorio de micología deben incluir presión negativa de aire en el área de trabajo, Bioseguridad nivel 2, la presencia de un gabinete biológico seguridad clase II, y los procedimientos y las precauciones estándares. Algunos sugieren un nivel 3 de Bioseguridad. Estos cuidados se deben tomar con cualquier muestra rutinaria de laboratorio, puesto que también se aíslan casos no sospechados de *Coccidioides*, que crecen bien prácticamente en todos los medios de cultivo.⁷⁹

SEROLOGÍA

En los últimos 50 años, la detección de los anticuerpos anticoccidiales ha sido importante para establecer el

diagnóstico de coccidioidomicosis.^{105,109} Las pruebas serológicas deben realizarse, de ser posible, en laboratorios experimentados; por eso recomendamos confiar el resultado de pruebas serológicas solamente de laboratorios que realizan estas pruebas con regularidad.

La sincronización y la magnitud de la respuesta del anticuerpo se relacionan directamente con la integridad del sistema inmunitario del paciente y con la presentación clínica de la infección.

La IgM (diagnosticada con prueba de precipitinas) llega a ser medible desde la primera (50% de casos) hasta la tercera semana (90% de casos) del inicio. La IgG (medible por fijación de complemento) llega a ser medible algunas veces desde la segunda y la tercera semanas del inicio o más adelante (hasta varios meses). La IgG puede permanecer por meses, y su título se relaciona generalmente con el grado de la infección. Los estudios serológicos se pueden alterar en pacientes con afección en su respuesta inmunitaria, por ejemplo, pacientes con VIH o postrasplantados.⁷⁹

La prueba inmunoanálisis enzimático (IAE) apareció en 1992.¹¹⁰ Es altamente sensible, pero de especificidad baja. Se emplea sólo como prueba de investigación. Si la IAE es positiva debe confirmarse por otra prueba serológica, como la fijación de complemento (FC) o inmunodifusión (IMDF). La FC es difícil de interpretar si no se tiene experiencia clínica de varias décadas. Los estudios por inmunoanálisis enzimático (IAE), para la detección de IgM y de IgG, están disponibles en nuestro país. Un resultado negativo de IAE no tiene que ser confirmado por cualquiera de los otros métodos.⁷⁹

Los métodos de inmunodifusión (IMDF) también están disponibles para la detección de IgM y de IgG, pero requieren periodos más largos de incubación (hasta cuatro días) para eliminar falsos negativos.⁷⁹

Las pruebas de inmunodifusión normalmente son cualitativas, pero se pueden alterar para cuantificar títulos. Esto puede ser útil en las muestras de fijación de complemento (FC) que resulten negativas. Los estudios cuantitativos de FC para IgG se utilizan sobre todo para supervisar la actividad y el pronóstico de la coccidioidomicosis.

Los títulos FC > 1:32 sugieren actividad aumentada y posible diseminación. Debido a su sensibilidad disminuida, la prueba de fijación de complemento no debe utilizarse como único método de diagnóstico de coccidioidomicosis. Esta prueba sólo es útil para el diagnóstico en la enferme-

dad meníngea. Los líquidos pleurales y sinovial se pueden someter a FC, pero su eficacia de diagnóstico es discutible. Se pueden obtener diversos valores de FC según el laboratorio, método y reactivos utilizados; por eso los resultados se deben interpretar con cautela y solamente en el contexto del cuadro clínico en conjunto. Para medir la actividad de la infección, se deben medir anticuerpos en sueros recogidos secuencialmente en un periodo determinado (es decir, el más reciente comparado con uno anterior). También puede haber discrepancias significativas entre inmunoanálisis enzimático (IAE), inmunodifusión (IMDF) y fijación de complemento (FC), especialmente entre los resultados de las dos primeras para IgM.⁷⁹

En un análisis retrospectivo de las pruebas de IAE, de IMDF, y de los FC en pacientes con cultivos positivos, durante la fase aguda de la enfermedad, se halló una sensibilidad total de la prueba solamente en 82%. Por lo tanto, podemos decir que los serológicos negativos no excluyen el diagnóstico de coccidioidomycosis, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad. Individualmente, los estudios demostraron sensibilidades de 83% para IAE, 71% para IMDF, y de 56% para FC.¹¹¹

Al inicio de la enfermedad la prueba puede ser falsa negativa;¹¹² las falsas positivas pueden ocurrir, lo que requiere una prueba adicional y causa incomodidad al paciente.¹¹³

La serología es de gran utilidad para el diagnóstico. En esta área los estudios de Toriello y colaboradores probaron dos tipos de coccidioidinas (antígenos crudo y purificado). Concluyeron que los antígenos crudos (principalmente moléculas glucoproteicas) muestran buena reactividad en pruebas de precipitación e intradérmicas, mientras que los antígenos purificados (complejo polisacárido-proteína desproteinizado) exhiben mayor grado de especificidad, por lo que su uso debe restringirse a pruebas de alta sensibilidad como ELISA y reacción de fijación del complemento.¹¹⁴

La prueba para la coccidioidomycosis en pacientes VIH + ocurre a menudo cuando los resultados específicos no son constantes; esto puede contribuir a los altos porcentajes de falsos positivos IAE. La prueba en estos pacientes debe realizarse a pesar de la posibilidad de resultados positivos falsos, puesto que esta población tiene riesgo elevado de sufrir la enfermedad, como se ve por muchos casos publicados.^{21,115-116} No hay que olvidar que debemos tener precaución al interpretar la positividad aislada de IgM.

Los títulos IgG en líquido cefalorraquídeo se pueden utilizar para vigilar la evolución de la enfermedad meníngea.⁷³ Las lesiones de parameninges pueden dar lugar a anticuerpos LCR, provocando potencialmente confusión de diagnóstico.

La conclusión sobre la serología en la coccidioidomycosis es que por sí sola no es suficiente; que es de vital importancia conocer qué pruebas se realizan en nuestro laboratorio, y qué experiencia tiene al respecto, pues una prueba positiva no siempre indica que exista la enfermedad y una negativa no descarta que la haya.

PRUEBA CUTÁNEA

La inmunidad celular es la protección del huésped, por lo que las reacciones cutáneas de sensibilidad celular al antígeno específico (esferulina o coccidioidina) son el apoyo principal en estudios de vigilancia epidemiológica de coccidioidomycosis.

Los pacientes con eritema nodoso por *C. immitis* pueden tener reacciones severas a las pruebas cutáneas, por lo que la prueba debe ser con dilución del reactivo estándar. La anergia es común en la forma progresiva de la enfermedad y las pruebas de la piel se pueden utilizar para vigilar su curso. Las pruebas cutáneas no interfieren con las pruebas serológicas, pero su utilidad en el diagnóstico es limitado si existe anergia y porque una prueba positiva indica una infección anterior de duración incierta.⁴³

En caso de no disponer de la prueba de ag. cutánea, deben hacerse pruebas serológicas,¹¹¹ como inmunoglobulinas, que aparecen tempranamente aunque de manera transitoria (IgM).

ESTUDIO MOLECULAR

Para el diagnóstico etiológico, los estudios en Estados Unidos sugieren que la especie causante de coccidioidomycosis en nuestro país es preferentemente *Coccidioides posadasii*.²

Aunque no se dispone de sondas moleculares directas actualmente, otras pruebas se han introducido de la amplificación del ADN para la detección directa de *Coccidioides* spp en especímenes. Las pruebas de la amplificación de ADN que usan PCR han sido descritas por un número de laboratorios no comerciales y son sensibles y específicas.

Se cuestiona aún la disponibilidad y el papel completo de la PCR en el diagnóstico de coccidioidomicosis, lo cual debe seguirse investigando. Es probable que la PCR en tiempo real y la PCR basados en repetición de secuencia sean métodos de diagnóstico importantes en el futuro.⁷⁹

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos de coccidioidomicosis no requiere tratamiento.⁸ Su presentación clínica tiene un amplio espectro, desde el alivio espontáneo hasta la sepsis por diseminación,¹¹⁷ generalmente fatal, incluso cuando se da tratamiento antimicótico. Esto constituye un reto terapéutico. Actualmente cada vez son más frecuentes las formas diseminadas con sepsis severa, por el creciente número de pacientes con VIH-SIDA en zonas endémicas.

El tratamiento ha cambiado muy poco en años, debido al escaso desarrollo de agentes antifúngicos, a sus efectos adversos y la falta de otros menos tóxicos.

En la práctica se tiene que enfrentar el dilema de si el tratamiento es necesario o no. El primer paso es conocer el grado de ataque de la enfermedad y estimar el pronóstico. Antes de establecer un plan de tratamiento, es necesario saber varios hechos importantes: el sitio de la infección, su localización, el tamaño y número de lesiones, así como la posibilidad de afección a órganos o partes blandas.⁸

El tratamiento de la coccidioidomicosis se puede abordar de dos maneras: desde el punto de vista farmacológico o desde el punto de vista clínico.

Tratamiento desde el punto de vista Farmacológico

Amfotericina B

Este fármaco se reserva para los casos con enfermedad severa, mujeres embarazadas, y personas en las que ha fallado al tratamiento con azoles. El uso de la amfotericina B en la coccidioidomicosis se ha limitado a unos cuantos estudios con pocos pacientes.¹¹⁸

La nefrotoxicidad de la amfotericina puede reducirse al mínimo usando preparaciones liposómicas, particularmente justificadas en pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal, sobre todo en pacientes con diabetes mellitus. La amfotericina liposomal,¹¹⁹ a pesar de su ventaja teórica de menor toxicidad, su elevado costo en nuestro medio restringe su uso.

La amfotericina B fue por muchos años la base del tratamiento estándar de la coccidioidomicosis.¹¹⁸ Ahora,

su prescripción es limitada. Sigue siendo el fármaco de primera línea en pacientes con SIRA o con sepsis; en inmunosuprimidos, o en embarazadas. Al iniciar el tratamiento con amfotericina B es importante dar una dosis de prueba con 5 mg y aumentarla a 50 mg/día en un plazo de tres a cuatro días. Aunque puede administrarse hasta 1 mg/kg/día, dosis mayores de 50 mg/día suelen causar disfunción renal. Las ventajas de dosis más altas no siempre han sido evidentes. Las reacciones adversas suelen ser escalofríos y fiebre. La amfotericina B, con o sin los lípidos, se puede dar diariamente, cada dos días, o tres veces a la semana dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

Siempre hay que vigilar alteraciones hidroelectrolíticas, como concentraciones séricas de potasio, magnesio, y líquidos porque incluso pequeñas cantidades pueden tener efectos nocivos sobre la función renal.⁸

Si la enfermedad progresa rápidamente se justifica la administración de amfotericina B¹¹⁷ y en combinación con algún azol.¹²⁰

Azoles

El primer azol oral eficaz en el tratamiento de la coccidioidomicosis fue el ketoconazol.¹²¹ Aunque es eficaz, su actividad contra *Coccidioides* es modesta y la dosis frecuentemente no puede aumentarse a más de 400 mg/día debido a su toxicidad gastrointestinal. Los triazoles, el fluconazol e itraconazol, son por mucho más efectivos.^{122,123}

El *Mycosis Study Group* supervisó un estudio comparativo doble ciego durante 12 meses con fluconazol vs itraconazol 400 mg/día para el tratamiento de la coccidioidomicosis pulmonar crónica y la diseminada no meníngea.¹²⁴ El 57% de los pacientes respondió al fluconazol y 72% al itraconazol [diferencia, 15% (IC, 0.003-30%), $p = 0.05$]. Las recaídas después de suspender el tratamiento no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos (28% fluconazol y 18% itraconazol). Ambos fármacos fueron bien tolerados. El itraconazol produjo mejores resultados en pacientes con enfermedad esquelética. Si el paciente no tiene un cuadro severo de infección o si es una embarazada, la recomendación es comenzar con fluconazol o itraconazol 400 mg/día y vigilar estrechamente al paciente. Si no hay respuesta puede aumentarse la dosis del itraconazol a 600 mg/día; sin embargo, la del fluconazol, hasta 2,000 mg/día si es necesario. En un estudio similar con fluconazol,¹²² se obtuvo una respuesta satisfactoria en 67% de los casos; sin

embargo, el 37% de los pacientes tuvo recaída después de suspender el tratamiento.

El fluconazol es particularmente útil en pacientes muy sintomáticos o en quienes persisten cultivos positivos de las lesiones. En éstos se recomienda aumentar la dosis en 200 a 400 mg/día hasta controlar los síntomas. En quienes desarrollen nuevas lesiones, hay que aumentar la dosis más rápidamente, de 400 a 600 mg/d.⁸

El fluconazol es la alternativa más utilizada. Las dosis diarias eficaces son del orden de 800 mg/día; deben ser administradas por lapsos prolongados y se considera que sus efectos tóxicos son inferiores a los producidos por la amfotericina B.^{72,125}

Nuevos agentes

Recientemente con el voriconazol y el posaconazol se intenta probar en ensayos clínicos una mejoría en la respuesta al tratamiento de coccidioidomycosis.¹²⁶ En pacientes muy seleccionados, el voriconazol ha mostrado ventajas,^{127,128} mientras que el posaconazol lo ha hecho en ensayos con pocos pacientes o con falta de respuesta a otros antifúngicos.¹¹⁷ Hay experiencia muy limitada en el tratamiento de coccidioidomycosis con voriconazol.⁵² No sería sorpresa que, por el hecho de ser azoles, se comportaran de la misma manera que los ya conocidos, sólo que con menos efectos adversos, mas tolerancia, mejor posología, pero con un costo más elevado.

La capsfungina, una equinocandina de reciente aparición en nuestro país, ha mostrado cierta eficacia en modelos murinos,¹¹⁷ con una mejor correlación *in vitro/vivo*, utilizando una concentración mínima efectiva (CME) en lugar de una concentración mínima inhibitoria (CMI).¹²⁹ Los puntos finales CMI son determinados según los criterios convencionales M38-P del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), el cual no ha evaluado las equinocandinas. Por lo tanto, el uso del mismo método para determinar el punto final puede no ser válido para evaluar sensibilidad con estos fármacos, por lo que quizá deben establecerse nuevos criterios para esta clase de compuestos.¹³⁰

Recientemente publicaciones internacionales reconocen que las equinocandinas tienen actividad demostrada para *Coccidioides* y otros hongos dimórficos *in vitro* y en animales, o actividad sinérgica con amfotericina B y los triazoles.¹³¹

Se han descrito casos de pacientes con coccidioidomycosis, tratados con caspofungina más azoles, con

buenos resultados: uno con neumonía progresiva por *Coccidioides* que no respondió a la amfotericina B¹³² y un postrasplantado renal con coccidioidomycosis diseminada;¹³³ recibió asposfungina más un azol y tuvo resultados satisfactorios.

Esto abre una posibilidad de tratamiento, que sería lógica; pues durante años hemos estado atacando sólo una de las dos caras del hongo “dimórfico”, la forma parásita, creando inestabilidad osmótica en las membranas celulares de las esférulas y endosporas, a pesar de lo cual, los pacientes continúan teniendo recaídas. Por otro lado, las formas diseminadas siguen siendo mortales en el cerca del 100% de los casos con o sin tratamiento. Pudiera ser culpable de esta falta de respuesta la “otra cara” del hongo que hasta ahora no hemos atacado ¿es la forma saprófita del hongo, que tiene pared celular además de membrana celular, la que no hemos podido vencer? Es aquí donde los inhibidores de la 1-3-β-glucano sintetasa pueden tener ese papel fundamental para cambiar la estadística fatal, disminuir los costos integrales de tratamiento, prevenir toxicidad y mejorar el pronóstico del paciente. En un futuro no muy lejano espero poder contribuir en próximas investigaciones a responder estas preguntas.

Vacuna

Mucho se ha investigado, pero hasta hora no existe una vacuna útil para prevenir la enfermedad.⁸¹

Otros

Un defecto en la inmunidad mediada por células favorece la progresión de la enfermedad, por lo que algunos investigadores pretenden estimular la inmunidad celular con inmunomoduladores sintéticos producidos por técnicas de ADN recombinante, lo cual puede ofrecer un futuro apoyo terapéutico en estos pacientes.⁴³

Tratamiento desde el punto de vista clínico

Los pacientes que desarrollan enfermedad limitada a los pulmones presentan un desafío terapéutico al tener que decidir quién realmente necesita tratamiento.

No hay evidencia que justifique dar tratamiento en las formas pulmonares primarias, cuando se conoce la etiología de *Coccidioides*, en vista de que la gran mayoría se alivia de manera espontánea. Algunos sugieren dar tratamiento en casos muy sintomáticos, o con factores de riesgo de diseminación, como los casos cada vez más frecuentes

de pacientes con VIH-SIDA, trasplantados, en tratamientos inmunosupresores, embarazo o posparto. Existen criterios de severidad entre los que están: pérdida de peso mayor del 10%, síntomas que duran más de dos meses, infiltrados pulmonares extensos, adenopatías hiliares o mediastinales, títulos de anticuerpos > 1:16 o anergia cutánea.⁸¹

El tratamiento temprano pudiera reducir la probabilidad de desarrollar la infección crónica o diseminada, y de esta manera disminuir los costos del tratamiento y la toxicidad del fármaco por largos periodos de tratamiento. Por ello se debe pensar en las ventajas de encontrar una opción terapéutica que disminuya la posibilidad de recaída y mejore la supervivencia de los pacientes con sepsis por coccidioidomicosis.

La gran mayoría de los clínicos utiliza los azoles para tratar las formas agudas de coccidioidomicosis pulmonar, durante tres a seis meses; reservan la amfotericina B para los casos con insuficiencia respiratoria severa o rápidamente progresiva, así como en caso de embarazo, ya que los azoles son teratogénicos.⁸¹

Desafortunadamente no hay ensayos clínicos para dirigir al clínico en el tratamiento de la neumonía aguda por *Coccidioides*.

El tratamiento de la coccidioidomicosis pulmonar crónica dura de 12 a 18 meses; sin embargo, el paciente debe ser vigilado otros 6 a 12 meses para detectar recaídas. Los pacientes con secuelas, como cavitación, nódulo o masa persistente, fibrosis, estenosis bronquial, bronquiectasia, o enfermedad pleural crónica, son un grupo especial, propenso a recaídas.⁸

En los pacientes que desarrollan formas progresivas, los que llegan a la diseminación o en quienes el problema es extrapulmonar, se recomienda el tratamiento con azoles durante 18 a 24 meses.¹¹⁷

Los pacientes con neumonía que muestra patrón radiológico de distribución difusa (miliar) tienen gran posibilidad de diseminación; el tratamiento que conviene es iniciar con amfotericina B y cuando comienza la convalecencia, reemplazarla por azoles, hasta completar por lo menos un año de tratamiento.

En general, entre más rápidamente progresiva sea la infección, más se sugiere por los expertos la amfotericina B como tratamiento inicial; por el contrario, la recomendación inicial para las formas subagudas o crónicas suele ser un azol.¹¹⁷

En el caso de meningitis por *Coccidioides* ssp, el fluconazol es el fármaco de elección, a la dosis de 400 mg/día,

pero puede incrementarse hasta 800 a 1,000 mg/día si no hay respuesta. El itraconazol a dosis de 400 a 600 mg/día tiene eficacia similar.¹³⁴ La de amfotericina B intratecal 0.01 a 1.5 mg es otra opción, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Cuando se administra por la vena puede combinarse con un azol por vía oral. Si se complica con hidrocefalia será necesario colocar una válvula de derivación.¹¹⁸ La meningitis requiere tratamiento de por vida, pues al suspender el tratamiento siempre hay recaída clínica con mayor deterioro neurológico.¹³⁵

El paciente debe ser vigilado clínicamente en forma regular y además con estudios serológicos y radiológico, para confirmar resoluciones o progresión de la enfermedad.

Casi 60% de los pacientes con meningitis muere al cabo de los dos años a pesar de los tratamientos. Debido a que las recidivas son comunes, después de haber alcanzado la remisión clínica, se indica profilaxis secundaria con fluconazol o itraconazol, a dosis de 200 mg/día.^{70,71}

La experiencia con trasplantados sugiere que el tratamiento antifúngico debe administrarse a pacientes con antecedentes de coccidioidomicosis, tengan infección activa o no.¹³⁶

El riesgo de desarrollar coccidioidomicosis en pacientes trasplantados en áreas endémicas es del 4 al 9%, la mayoría en el primer año después del trasplante. Además suele presentarse la forma diseminada y con consecuencias fatales. La profilaxis suele recomendarse con fluconazol.¹³⁷

Los pacientes con VIH tienen riesgo elevado de diseminación y un mal resultado del tratamiento cuando la cuenta de la células CD4 es inferior a 250/mL. En áreas endémicas, la profilaxis contra *Coccidioides* en estos pacientes no parece ser útil.¹³⁸ Aún así, la recomendación es iniciar profilaxis en pacientes con cuentas de CD4 menores a 250, y suspender cuando se normalice la cuenta. Se exceptúan los casos de meningitis, que deben recibir tratamiento de por vida. Antes que hubiera los antirretrovirales altamente eficaces (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) los pacientes de zonas endémicas de Estados Unidos, fallecían por coccidioidomicosis. En la actualidad los HAART han disminuido notoriamente la mortalidad.⁸¹

Las infecciones adquiridas durante el embarazo son muy agresivas. El riesgo de enfermedad diseminada y de mortalidad materna y fetal o neonatal es elevado.¹³⁹ En este caso puede optarse la terminación temprana del

embarazo. Antes de esto el uso de amfotericina B parece ser el mejor fármaco para el feto; se le puede combinar con azoles incluso si la activación de la coccidioidomycosis ocurre después del tercer mes, pues parece haber pasado el riesgo de teratogenicidad (NYAC). Los neonatos que adquieren *C. immitis* tienen un porcentaje muy alto de mortalidad.⁴³

Una vez establecido el tratamiento inicial y el paciente tiene buena respuesta, las visitas se pueden espaciar de 6 a 12 semanas. El estado clínico, los efectos colaterales y la respuesta al tratamiento deben ser evaluados frecuentemente. Las pruebas de control incluyen biometría hemática completa, electrolitos, pruebas de función hepática, y anticuerpos por fijación de complemento (FC) contra *Coccidioides*. Las radiografías se toman con menos frecuencia. Si el paciente tiene coccidioidomycosis pulmonar primaria y ha respondido bien; si desaparecieron todos los síntomas y lesiones, y si los títulos de FC son muy bajos, el tratamiento puede continuarse por un breve periodo de tres meses.

Independientemente de la duración del tratamiento o el agente usado, la recaída ocurre hasta en 30% de casos. Por ello, el paciente debe ser vigilado muy cuidadosamente. Por lo general, los títulos de los FC cada 6 a 12 semanas permitirán identificar el momento en que se deba reiniciar el tratamiento.⁸

En nuestro país, se desconoce la proporción de pacientes que han respondido favorablemente a los tratamientos, así como a qué antifúngico se presenta la mayor resistencia. Para los pacientes con complicaciones graves de la enfermedad (generalmente inmunocomprometidos) el tratamiento es muy costoso y se complica cuando los medicamentos de que se dispone no son los adecuados.¹⁴⁰

CIRUGÍA EN LA COCCIDIOIDOMICOSIS

La resección pulmonar está indicada en casos de hemoptisis severa o de cavidades que se rompen o que aumentan de tamaño durante el tratamiento; también se indica en los empiemas, fístulas broncopleurales persistentes, o en pulmones con enfermedad restrictiva-fibrosa severa por enfermedad residual. Otras indicaciones para cirugía son discutibles. El riesgo de enfermedad pulmonar crónica después del tratamiento quirúrgico se debe tener en cuenta, pues los riesgos de complicaciones y recaídas son frecuentes después de la resección.

En pacientes con enfermedad músculo-esquelética, se deben liberar las compresiones radiculares y drenar abscesos de partes blandas. La inmovilización de un miembro infectado es también útil. Otros podrían requerir sinovectomía, artrodesis, o por excepción, la amputación.⁴³

Algunos casos requerirán debridación quirúrgica y drenaje de abscesos o aseos quirúrgicos de lesiones destructivas, así como liberación de compresiones óseas o discales, estabilización de vértebras, o liberación de órganos comprimidos, por ejemplo corazón en caso de taponamiento.¹¹⁷

Agradecimiento

Al Dr. Rafael Laniado Laborín, Neumólogo del Hospital General de Tijuana, BC, experto en coccidioidomycosis, por el apoyo brindado, y por concedernos el honor de revisar nuestro trabajo, emitiendo valiosas recomendaciones.

REFERENCIAS

- Harrison WR, Merbs CF, Lathers CR. Evidence of coccidioidomycosis in the skeleton of an ancient Arizona Indian. *J Infect Dis* 1991;164:436-7.
- Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Tay JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002;94:73-84.
- Baptista R, Riquelme M. La coccidioidomycosis, una enfermedad letal que se estudia en CICESE. *Gaceta Electrónica del Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE), Universidad Autónoma de Baja California (UABC)*. 2006;1(110). Dirección URL: <<http://gaceta.cicese.mx>>
- González-Ochoa A. La coccidioidomycosis en México. *Rev Invest Salud Publ Mex* 1966;26:245-62.
- Dirección de Estadística. Anuarios estadísticos de 1989 a 1994. Secretaría de Salubridad y Asistencia de México. Castañón-Olivares LR, Aroch-Calderón A. *Periódico Mural, Epidemiología de la coccidioidomycosis en México, Fac Med UNAM*. 2006;3:15. Dirección URL: <<http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/epide/index.html>>
- Cano MA. Coccidioidomycosis diseminada con afectación de nódulos linfáticos: experiencia en HIES (1983-2004). *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2005;23(1):10-14.
- Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoidea con psorospermias. *Anal Circulo Med Argent* 1982;15:585-6.
- Catanzaro A. Coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:123-8.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Coccidioidomycosis in workers at an archeologic site-Dinosaur National Monument, Utah, June-July 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:1005-8.

10. Crum N, Lamb C, Utz G, Amundson D, Wallace M. Coccidioidomycosis outbreak among United States Navy SEALs training in a *Coccidioides immitis* endemic area Coalunga, California. *J Infect Dis* 2002;186:865-8.
11. Busowski JD, Safdar A. Treatment for coccidioidomycosis in pregnancy? *Postgrad Med* 2001;109:76-77.
12. Ampel NM, Wieden MA, Galgiani JN. Coccidioidomycosis: clinical update. *Rev Infect Dis* 1989;11:897-911.
13. Caldwell JW, Arsura EL, Kilgore WB, Garcia AL, Reddy V, Johnson RH. Coccidioidomycosis in pregnancy during an epidemic in California. *Obstet Gynecol* 2000;95:236-9.
14. Cairns L, Blythe D, Kao A, Pappagianis D, Kaufman L, et al. Outbreak of coccidioidomycosis in Washington state residents returning from Mexico. *Clin Infect Dis* 2000;30:61-64.
15. Pappagianis D. Marked increase in cases of coccidioidomycosis in California: 1991, 1992, and 1993. *Clin Infect Dis* 1994;19(Suppl 1):S14-S18.
16. Wanke B, Lazera M, Monteiro PC, Lima FC, Leal MJ, et al. Investigation of an outbreak of endemic coccidioidomycosis in Brazil's northeastern state of Piauí with a review of the occurrence and distribution of *Coccidioides immitis* in three other Brazilian states. *Mycopathologia* 1999;148:57-67.
17. Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease. *Emerg Infect Dis* 1996;2:192-9.
18. Einstein HE, Johnson RH. Coccidioidomycosis: new aspects of epidemiology and therapy. *Clin Infect Dis* 1993;16:349-54.
19. Crum NF, Lederman ER, Stafford CM, Parrish JS, Wallace MR. Coccidioidomycosis: a descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. *Medicine* 2004;83:149-75.
20. Ampel NM, Ryan KJ, Carry PJ, Wieden MA, Schifman RB. Fungemia due to *Coccidioides immitis*. An analysis of 16 episodes in 15 patients and a review of the literature. *Medicine* 1986;65:312-21.
21. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med* 1993;94:235-40.
22. Jones JL, Fleming PL, Ciesielski CA, Hu DJ, Kaplan JE, Ward JW. Coccidioidomycosis among persons with AIDS in the United States. *J Infect Dis* 1995;171:961-6.
23. Logan JL, Blair JE, Galgiani JN. Coccidioidomycosis complicating solid organ transplantation. *Semin Respir Infect* 2001;16:251-6.
24. Abbott KC, Hypolite I, Tveit DJ, Hsieh P, Cruess D, Agodoa LY. Hospitalizations for fungal infections after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2001;89:426-32.
25. Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2005;41:1174-8.
26. Galgiani JN, Isenberg RA, Stevens DA. Chemotaxigenic activity of extracts from the mycelial and spherule phases of *Coccidioides immitis* for human polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1978;21:862-5.
27. Galgiani JN, Yam P, Petz LD, Williams PL, Stevens DA. Complement activation by *Coccidioides immitis*: in vitro and clinical studies. *Infect Immun* 1980;28:944-9.
28. Frey CL, Drutz DJ. Influence of fungal surface components on the interaction of *Coccidioides immitis* with polymorphonuclear neutrophils. *J Infect Dis* 1986;153:933-43.
29. Galgiani JN. Inhibition of different phases of *Coccidioides immitis* by human neutrophils or hydrogen peroxide. *J Infect Dis* 1986;153(2):217-22.
30. Beaman L, Benjamini E, Pappagianis D. Activation of macrophages by lymphokines: enhancement of phagosome-lysosome fusion and killing of *Coccidioides immitis*. *Infect Immun* 1983;39:1201-7.
31. Ampel NM, Galgiani JN. Interaction of human peripheral blood mononuclear cells with *Coccidioides immitis* arthroconidia. *Cell Immunol* 1991;133(1):253-62.
32. Hung CY, Seshan KR, Yu JJ, Schaller R, Xue J, et al. A metalloproteinase of *Coccidioides posadasii* contributes to evasion of host detection. *Infect Immun* 2005;73(10):6689-703.
33. Mirbod-Donovan F, Schaller R, Hung CY, Xue J, Reichard U, Cole GT. Urease produced by *Coccidioides posadasii* contributes to the virulence of this respiratory pathogen. *Infect Immun* 2006;74:504-15.
34. Hung CY, Yu JJ, Seshan KR, Reichard U, Cole GT. A parasitic phase-specific adhesin of *Coccidioides immitis* contributes to the virulence of this respiratory fungal pathogen. *Infect Immun* 2002;70:3443-56.
35. Brummer E, Beaman L, Stevens DA. Killing of endospores, but not arthroconidia, of *Coccidioides immitis* by immunologically activated polymorphonuclear neutrophils. In: Einstein HE, Cantanzaro A, editors. Coccidioidomycosis: proceedings of the 4th International Conference on Coccidioidomycosis. Washington, DC: National Foundation for Infectious Diseases, 1985;pp:201-13.
36. Cox RA, Baker BS, Stevens DA. Specificity of immunoglobulin E in coccidioidomycosis and correlation with disease involvement. *Infect Immun* 1982;37:609-16.
37. Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-73.
38. Johnson RH, Caldwell JW, Welch G, Einstein HE. The great coccidioidomycosis epidemic: clinical features. In: Coccidioidomycosis: Fifth International Conference, Washington, 1996.
39. Kerrick SS, Lundergan LL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis at a university health service. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:100-2.
40. Werner SB, Pappagianis D, Heindl I, Mickel A. An epidemic of coccidioidomycosis among archeology students in northern California. *N Engl J Med* 1972;286:507-12.
41. Smith CE, Beard RR, Whiting EG, Rosenberger HG. Varieties of coccidioidal infection in relation to the epidemiology and control of the diseases. *Am J Public Health* 1946;36:1394-402.
42. Valdivia LD, Nix M, Wright E, Lindberg T, Fagan D, et al. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2006;12:958-62. (First published June 2006; <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no06/06-0028.htm>.)
43. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995;332:1077-82.
44. Sarosi GA, Parker JD, Doto IL, Tosh FE. Chronic pulmonary coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1970;283:325-9.
45. Castañeda GR, Laniado LR. Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomycosis. Presentación de dos casos clínicos. *Rev Inst Nal Enf Resp* 2002;15:98-101.
46. Hurtado-Montalvo JA, Cerecer-Callu P, Esquer-Zamorano RA. Diagnóstico diferencial de coccidioidomycosis y tuberculosis en el niño. *Enf Infect y Microbiol* 1999;19:181-6.

47. Ampel N. Coccidioidomycosis. In: Sarosi GA, Davies SF, editors. Fungal diseases of the lung. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000;pp:59-77.
48. Ampel NM, Mosely DG, England B, Vertz PD, Komatsu K, et al. Coccidioidomycosis in Arizona: Increase in incidence from 1990 to 1995. *Clin Infect Dis* 1998;27:528-30.
49. Galgiani JN. Coccidioidomycosis. *West J Med* 1993;159:153-71.
50. Rodenbiker HT, Ganley JP, Galgiani JN, Axline SG. Prevalence of chorioretinal scars associated with coccidioidomycosis. *Arch Ophthalmol* 1981;99:71-75.
51. DeFelice R, Wieden MA, Galgiani JN. The incidence and implications of coccidioiduria. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:49-52.
52. Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003;36:1619-22.
53. Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2005;41:1174-8.
54. Braddy CM, Heilman RL, Blair JE. Coccidioidomycosis after renal transplantation in an endemic area. *Am J Transplant* 2006;6:340-345.
55. Larsen RA, Jacobson JA, Morris AH, Benowitz BA. Acute respiratory failure caused by primary pulmonary coccidioidomycosis. Two case reports and a review of the literature. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:797-9.
56. Lopez AM, Williams PL, Ampel NM. Acute pulmonary coccidioidomycosis mimicking bacterial pneumonia and septic shock: A report of two cases. *Am J Med* 1993;95:236-9.
57. Arsur EL, Bellinghausen PL, Kilgore WB, Abraham JJ, Johnson RH. Septic shock in coccidioidomycosis. *Crit Care Med* 1998;26:62-65.
58. Scogins JT. Comparative study of time loss in coccidioidomycosis and other respiratory disease. In: Proceedings of a symposium on coccidioidomycosis. Public Health Service publication no. 575. Washington, DC: Public Health Service, 1947:132-5.
59. Cortner JW, Schwartzmann JR. Bone lesions in disseminated coccidioidomycosis. *Arizona Med* 1957;14:401-4.
60. Forbus WD, Bestebreurtje AM. coccidioidomycosis: A study of 95 cases of the disseminated type with special reference to the pathogenesis of the disease. *Mil Surgeon* 1946;99:653-71.
61. Bisla RS, Taber TH. Coccidioidomycosis of the bones and joints. *Clin Orthop* 1976;121:196-204.
62. Wesselius LJ, Brooks RJ, Gail EP. Vertebral coccidioidomycosis presenting as Pott's disease. *JAMA* 1977;238:1397-8.
63. Dalinka MK, Dinnenberg S, Greendyk WH, Hopkins R. Roentgenographic features of osseous coccidioidomycosis and differential diagnosis. *J Bone Joint Surg Am* 1971;53:1157-64.
64. Halpern AA, Rinsky LA, Fountain S, Nagel DA. Coccidioidomycosis of the spine: unusual roentgenographic presentation. *Clin Orthop* 1979;140:78-79.
65. Carter RA. Infectious granulomas of bone and joints, with special reference to coccidioidal granuloma. *Radiology* 1934;23:1-16.
66. Yozwiak ML, Lundergan LL, Kerrick SS, Galgiani JN. Symptoms and routine laboratory abnormalities associated with coccidioidomycosis. *West J Med* 1988;149:419-21.
67. Zeppa MA, Laorr A, Greenspan A, McGahan JP, Steinbach LS. Skeletal coccidioidomycosis: imaging findings in 19 patients. *Skeletal Radiol* 1996;25:337-43.
68. Quimby SR, Connolly SM, Winkelman R, Smilack JD. Clinicopathologic spectrum of specific cutaneous lesions of disseminated coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:79-85.
69. Kim A, Parker SS. Coccidioidomycosis: case report and update on diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:743-7.
70. Perea S, Patterson TF. Endemic mycoses. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors. *Clinical Mycology*. Philadelphia: Elsevier Science, 2003;pp:352-69.
71. Pappagianis D. *Coccidioides immitis*. In: Ajello L, Hay RJ, editors. *Microbiology and microbial infections* (Vol 4), 9th ed. Nueva York: Oxford University Press, 2001;pp:357-72.
72. Ayala-Gaytán JJ, Condarco-Cortés BA, Pérez-Zuno JA, Moreno-Guevara P. El fluconazol en la coccidioidomycosis meníngea. *Rev Invest Clin* 1997;49:205-8.
73. Kelly PC. Coccidioidal meningitis. In: Stevens DA, editor. *Coccidioidomycosis: a text. Current topics in infectious disease*. New York: Plenum Medical Book, 1980;pp:163-93.
74. Bouza E, Dreyer JS, Hewitt WL, Meyer RD. Coccidioidal meningitis: an analysis of thirty-one cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:139-72.
75. Einstein HE, Holeman CW Jr, Sandidge LL, Holden DH. Coccidioidal meningitis: the use of amphotericin B in treatment. *Calif Med* 1961;94:339-43.
76. Aguilar JA, Summerson C, Granada MC, Jiménez C, De la Torre S. Pericarditis por coccidioidomycosis. Informe de un caso. *Arch Card Mex* 2001;71:313-8.
77. Olson EM, Duberg AC, Herron LD, Kissel P, Smilovitz D. Coccidioidal spondylitis: MR findings in 15 patients. *Am J Roentgenol* 1998;171:785-9.
78. Castañón OLR, Aroch CA, Bazán ME, Córdova ME. Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en nuestro país. *Rev Fac Med UNAM* 2004;4:145-8.
79. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2007;45:26-30.
80. Warlick MA, Quan SF, Sobonya RE. Rapid diagnostic of pulmonary coccidioidomycosis. Cytologic v potassium hydroxide preparations. *Arch Intern Med* 1983;143:723-5.
81. Laniado-Laborín R. Coccidioidomycosis. Más que una enfermedad regional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2006;19(4):301-8.
82. Buiuc D, Dobrescu A, Dobrescu G, Petrescu Z, Branitzeanu L. Further comment on the importance of microscopy in clinical microbiology. The argument for the diagnosis of the skin manifestations of histoplasmosis and coccidioidomycosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1990;94:393-6.
83. Campbell SC, Winter JA, Bjelland JC, Wieden M, Sobonya RE, Galgiani JN. Clinical Conference in Pulmonary Disease. Coccidioidomycosis. Clinical Conference in Pulmonary Disease from the Tucson V.A. Medical Center and the University of Arizona. *Chest* 1982;81:488-92.
84. Watts JC, Chandler FW, Mihalov ML, Kammeyer PL, Armin AR. Giant forms of *Blastomyces dermatitidis* in the pulmonary lesions of blastomycosis: Potential confusion with *Coccidioides immitis*. *Am J Clin Pathol* 1990;93:575-8.
85. Berman JJ, Yost BA. Coccidioidomycosis versus pollen (Letter). *South Med J* 1989;82:277.

86. Wieden MA, Saubolle MA. The histopathology of coccidioidomycosis. In: Einstein HE, Catanzaro A, editors. Coccidioidomycosis: proceedings of the 5th international conference. National Foundation for Infectious Diseases, Washington, 1996;pp:12-17.
87. Saubolle MA. Mycology and the clinical laboratory in the diagnosis of respiratory mycoses. In: Sarosi GA, Davies SF, editors. Fungal diseases of the lung. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000;pp:1-16.
88. Muñoz B, Castañón LR, Calderón I, Vázquez ME, Manjarrez ME. Parasitic micelial forms of *Coccidioides* species in Mexican patients. J Clin Microbiol 2004;42:1247-9.
89. DiTomasso JP, Ampel NM, Sobonya RE, Bloom JW. Bronchoscopic diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. Comparison of cytology, culture, and transbronchial biopsy. Diagn Microbiol Infect Dis 1994;18:83-87.
90. Wallace JM, Catanzaro A, Moser KM, Harrell JH. Flexible fiberoptic bronchoscopy for diagnosing pulmonary coccidioidomycosis. Am Rev Respir Dis 1981;123:286-90.
91. Chitkara YK. Evaluation of cultures of percutaneous core needle biopsy specimens in the diagnostic of pulmonary nodules. Am J Clin Pathol 1997;107:224-8.
92. DiTomasso JP, Ampel NM: Diagnosis of coccidioidomycosis during HIV infection: utility of cytology, culture, and transbronchial biopsy-Abstract No. PO-B09-1361. 9th International Conference on AIDS, Berlin, Germany. New York, NY, World Health Organization, 1993.
93. Odds FC, Van Gerven FV, Espinel-Ingroff A, Bartlett MS, Ghanoum MA, et al. Evaluation of possible correlations between antifungal susceptibilities and treatment outcomes in animal infection models. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:282-8.
94. Johnson JE, Perry JE, Fekety FR, Kadull PJ, Cluff LE. Laboratory acquired coccidioidomycosis: a report of 210 cases. Ann Intern Med 1964;60:941-56.
95. Sun SH, Huppert M, Vukovich KR. Rapid *in vitro* conversion and identification of *Coccidioides immitis*. J Clin Microbiol 1976;3:186-90.
96. Kaufman L. Laboratory methods for the diagnosis and confirmation of systemic mycoses. Clin Infect Dis 1992;14(Suppl 1):S23-S29.
97. Kaufman L, Standard P. Improved version of the exoantigen test for identification of *Coccidioides immitis* and *Histoplasma capsulatum* cultures. J Clin Microbiol 1978;8:42-45.
98. Huppert M, Sun SH, Rice EH. Specificity of exoantigens for identifying cultures of *Coccidioides immitis*. J Clin Microbiol 1978; 8:346-348
99. Standard P, Kaufman L: Evaluation of Leathers-Awasthi medium for identifying *Coccidioides immitis* isolates. J Clin Microbiol 1987;25:2428-9.
100. Beard JS, Benson PM, Skillman L. Rapid diagnostic of coccidioidomycosis with a DNA probe to ribosomal RNA. Arch Dermatol 1993;129:1589-93.
101. Stockman L, Clark KA, Hunt JM, Roberts GD. Evaluation of commercially available acridinium ester-labeled chemiluminescent DNA probes for culture identification of *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, and *Histoplasma capsulatum*. J Clin Microbiol 1993;31:845-50.
102. Pappagianis D. Coccidioidomycosis (San Joaquin or Valley Fever). In: DiSalvo A, editor. Occupational mycoses. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983;pp:13-28.
103. Centers for Disease Control (CDC): Coccidioidomycosis-United States 1991-1992. MMWR 1993;42:21-24.
104. Miller JM. The select agent rule and its impact on clinical laboratories. Clin Microbiol Newsl 2006;28:57-63.
105. Smith CE, Saito MT, Simons SA. Pattern of 39,500 serologic tests in coccidioidomycosis. JAMA 1956;160:546-52.
106. Smith CE, Whiting EG, Baker EE, Rosenberger HG, Beard RR, Saito MT. The use of coccidioidin. Am Rev Tuberc Pulmon Dis 1948;57:330-60.
107. Pappagianis D. Serology of coccidioidomycosis. In: Enstein, HE, Catanzaro A, editors. Coccidioidomycosis: proceedings of the 5th international conference. National Foundation for Infectious Diseases: Washington, 1996;pp:33-35.
108. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev 1990;3:247-68.
109. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev 2002;15:465-84.
110. Gade W, Ledman DW, Wethington R, Yi A. Serological responses to various *Coccidioides* antigen preparations in a new enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 1992;30:1907-12.
111. Pollage CP, Billedeaux E, Phansalkar A, Litwin M, Petti CA, Annual Meeting of the American Society of Microbiology, abstr. F-005.
112. Pappagianis D. Serologic studies in coccidioidomycosis. Semin Respir Infect 2001;16:242-50.
113. Dosanjh A, Theodore J, Pappagianis D. Probable false-positive coccidioid serologic results in patients with cystic fibrosis. Pediatr Transplant 1998;2:313-7.
114. Toriello C, Reyes-Montes R, Taylor ML. Producción de antígenos fúngicos autóctonos en el inmunodiagnóstico de micosis en México. Rev Invest Clin 1997;49:501-5.
115. Fish DG, Ampel NM, Galgiani JN, Dols CL, Kelly PC, et al. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection. A review of 77 patients. Medicine (Baltimore) 1990;69:384-91.
116. Antoniskis D, Larsen RA, Akil B, Rarick MU, Leedom JM. Seronegative disseminated coccidioidomycosis in patients with HIV infection. AIDS 1990;4:691-3.
117. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2005;41:1217-23.
118. Drutz DJ. Amphotericin B in the treatment of coccidioidomycosis. Drugs 1983;26:337-46.
119. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. Clin Infect Dis 1996;22(Suppl 2):133-44.
120. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published *in vitro* and *in vivo* interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001. Clin Infect Dis 2003;37(Suppl 3):188-224.
121. Galgiani JN, Stevens DA, Graybill JR, Dismukes WE, Cloud GA. Ketoconazole therapy of progressive coccidioidomycosis: comparison of 400 and 800 mg doses and observations at higher doses. Am J Med 1988;84(3 pt 2):603-10.
122. Catanzaro A, Galgiani JN, Levine BE, Sharkey-Mathis PK, Fierer J, et al. Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioidomycosis. NIAID Mycoses Study Group. Am J Med 1995;98:249-56.
123. Graybill JR, Stevens DA, Galgiani JN, Dismukes WE, Cloud GA. Itraconazole treatment of coccidioidomycosis. NIAID

- Mycoses Study Group. Am J Med 1990;89:282-90.
124. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis: a randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. Ann Intern Med 2000;133:676-86.
 125. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30:658-61.
 126. Deresinski SC. Coccidioidomycosis: efficacy of new agents and future prospects. Curr Opin Infect Dis 2001;14:693-6.
 127. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, Orenstein R. Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. Clin Infect Dis 2004;39:e74-e77.
 128. Proia LA, Tenorio AR. Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides meningitis*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2341.
 129. Gonzalez GM, Tijerina R, Najvar LK, Bocanegra R, Luther M, et al. Correlation between antifungal susceptibilities of *Coccidioides immitis in vitro* and antifungal treatment with caspofungin in a mouse model. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1854-9.
 130. Pastor J, Guarro J. Actividad *in vitro* de las equinocandinas ¿Cómo debe evaluarse? Rev Iberoam Micol 2005;22:133-40.
 131. Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. J Antimicrob Chemother 2003;51:513-52.
 132. Park DW, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, et al. Combination therapy of disseminated coccidioidomycosis with caspofungin and fluconazole. BMC Infect Dis 2006;15:26.
 133. Antony S. Use of the echinocandins (caspofungin) in the treatment of disseminated coccidioidomycosis in a renal transplant recipient. Clin Infect Dis 2004;39(6):879-80.
 134. Tucker RM, Denning DW, Dupont B, Stevens DA. Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. Ann Intern Med 1990;112:108-12.
 135. Stevens DA. Adequacy of therapy for coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 1997; 25:1211-2.
 136. Hall KA, Copeland JG, Zukoski CF, Sethi GK, Galgiani JN. Markers of coccidioidomycosis before cardiac or renal transplantation and the risk of recurrent infection. Transplantation 1993;55:1422-4.
 137. Blair JE, Logan JL. Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. Clin Infect Dis 2001;33:1536-44.
 138. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, Rosenstein NE, Mosley D, et al. Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. J Infect Dis 2000;181:1428-34.
 139. Peterson CM, Schuppert K, Kelly PC, Pappagianis D. Coccidioidomycosis and pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1993;48:149-56.
 140. Laniado LR. Cost-benefit analysis of treating acute coccidioidal pneumonia with azole drugs. Proceedings of the forty fifth annual coccidioidomycosis study group meeting. March 31, 2001. University of Arizona. Tucson, Arizona.

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

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad

Guillermo Di Girolamo,* Alejandra Lorena Tamez Peña,** Héctor Eloy Tamez Pérez***

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica de distribución mundial, con elevada morbilidad y mortalidad. El tratamiento primario consiste en mantener la glucemia en límites normales, con hemoglobina glucosilada del 6 al 7%, sin efectos adversos como hipoglucemia. Actualmente existe una terapéutica que ha demostrado ser eficiente e inocua en la mayoría de los casos, pero sólo en forma temporal debido al curso progresivo de la enfermedad. Recientemente se incorporó una nueva clase de medicamentos conocidos como inhibidores de DPP-4, que impiden la degradación de las incretinas, péptidos 1 similares al glucagón y al péptido insulínotropo dependiente de glucosa. Las incretinas tienen efectos benéficos en el control glucémico a través de efectos pancreáticos (función y masa celular) y extrapancreáticos. En esta revisión se analizan la farmacocinética, la farmacodinamia y la inocuidad de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa y se comenta el impacto significativo que pudieran tener en el tratamiento de la diabetes.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, inhibidores de DPP-4, incretinas.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a worldwide distributed chronic disease, with a high morbimortality. The primary treatment is to maintain a glycemia within normal limits, with glycemic hemoglobin from 6 to 7%, without hypoglycemia. Current treatment has shown to be efficient and safe in most of the cases, but only temporarily due to the progressive course of the disease. Recently, there is a new class of medicinal agent known as DPP-4 inhibitors which prevent the degradation of the incretin, glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic peptide. Incretins have beneficial effects in the glycemic control through pancreatic (function and cellular mass) and extrapancreatic effects. The present review analyzes the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety of inhibitors of dipeptidyl peptidase and comments the significant impact they could have in the treatment of diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, incretin.

* Profesor titular de Farmacología de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina. Profesor adjunto de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

** Subdirección de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

*** Jefatura de Endocrinología, IMSS, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Guillermo Di Girolamo. Facultad de Medicina, Segunda Cátedra de Farmacología, piso 16, Paraguay 2155, CP C1121ABC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. E-mail: gdigirolamo@arnet.com.ar

Solicitud de sobretiros: Héctor Eloy Tamez Pérez. Subdirección de Investigación, Facultad de Medicina, UANL, avenida Francisco I. Madero y Dr. Aguirre Pequeño s/n. CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. E-mail: hectoreloytamez@aol.com

Recibido: septiembre, 2007. Aceptado: noviembre, 2007.

Este artículo debe citarse como: Girolamo G, Tamez PAL, Tamez PHL. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. Med Int Mex 2008;24(2):142-7.

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

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica de elevada prevalencia en todo el mundo, que causa morbilidad y mortalidad importantes. La meta del tratamiento glucémico es mantener una hemoglobina glucosilada del 6 al 7%, dependiendo de las recomendaciones de las diversas asociaciones médicas, sin inducir hipoglucemia.¹

Se han documentado algunos factores etiopatogénicos, como el aumento en la producción hepática de glucosa, el incremento en la resistencia periférica a la insulina, y un deterioro progresivo en la función y masa celular beta.² Esta reducción se ha atribuido a un proceso acelerado de apoptosis, en el que se han incluido factores como: glucotoxicidad, lipotoxicidad, citocinas proinflamatorias, leptina y depósitos de amiloide. En periodos tempranos de la enfermedad pudiera existir reversibilidad de este proceso, con intervenciones que preserven la función

celular beta, como el tratamiento con insulina en forma intensiva en pacientes de reciente diagnóstico, con tiazolinedionas, a las cuales se les ha atribuido un efecto anti-apoptótico y, en forma más reciente, los inhibidores de DPP-4, los cuales en estudios preclínicos promovieron la proliferación, neogénesis e inhibición de la apoptosis en las células beta.^{1,2}

Las incretinas son un conjunto de enterohormonas capaces de incrementar la secreción insulínica de manera glucosa-dependiente; se caracterizan, además, por muchas otras propiedades fisiológicas importantes. Dentro de esta familia, en especial el péptido semejante al glucagón tipo1 (*Glucagon Like Peptide-1* o GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (*Glucose-dependent insulintropic peptide* o GIP) son actualmente los miembros mejor conocidos y más relevantes del grupo. El GLP-1 producido en las células L del intestino a partir de proglucagón, tiene un poderoso efecto secretagogo de la insulina y estimula, asimismo, de manera notable, la biosíntesis de insulina. El GLP-1 también inhibe la secreción de glucagón, y en tal forma reduce la producción hepática de glucosa, la velocidad de vaciamiento gástrico, el apetito y la ingestión calórica.¹ En modelos animales e *in vitro*, la administración de GLP-1 promueve el incremento de la masa betacelular, probablemente por inhibición de la apoptosis de las células beta, y un incremento de la diferenciación y de la neogénesis a partir de células de los conductos pancreáticos. En pacientes diabéticos tipo 2, la actividad del GLP-1 con frecuencia se encuentra reducida y la infusión continua del GLP-1 mejora la función secretora de insulina y deprime la secreción de glucagón (frecuentemente incrementada en estos pacientes). Sin embargo, tanto el GLP-1 como el GIP tienen una vida media plasmática sumamente corta, que hace poco práctico su uso terapéutico en diabetes tipo 2. En efecto, ambos péptidos se inactivan en pocos minutos, por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), de manera que no es posible que su administración produzca un efecto sostenido, a menos que se utilicen en infusión continua.

Para el desarrollo de una terapia eficaz basada en las incretinas como blanco farmacológico se han empleado dos estrategias: 1) el desarrollo de análogos del GLP-1 resistentes a la degradación por la DPP-4; 2) el desarrollo de inhibidores de la DPP-4, para elevar las concentraciones endógenas del GLP-1. Entre los análogos pueden mencionarse a la exenatida y a la liraglutida (de administración

subcutánea). Entre los inhibidores de la enzima DPP-4 hay dos tipos de agentes, todos de administración oral: a) agentes “péptido-miméticos”, que mimetizan el dipéptido N-terminal de los sustratos de la enzima; b) inhibidores no peptidomiméticos. Entre los miembros del primer grupo figuran la vildagliptina y la saxagliptina; entre los del segundo, la sitagliptina.³ Sólo la sitagliptina y la vildagliptina han alcanzado el mercado en algunos países de América. Los medicamentos tienen algunas características farmacológicas similares y otras que las diferencian. El objetivo de la presente revisión es dar a conocer el análisis de las particularidades farmacodinámicas, cinéticas y de inocuidad de estos fármacos.

FARMACODINAMIA

Selectividad

La enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) es una serinoproteasa cuya inhibición da por resultado incremento considerable de las concentraciones de GLP-1 y GIP. La DPP-4 pertenece a una amplia familia de peptidasas, con diversas funciones biológicas, entre las que figuran: DPP-8, DPP-9, la proteína de activación de fibroblastos (FAP), QPP (*Quiescent Cell Proline Peptidase*), la aminopeptidasa P y la prolidasa.⁴ La inhibición farmacológica de algunas de estas enzimas (especialmente, DPP-8 y DPP-9) ha demostrado elevada toxicidad en modelos experimentales,⁴ pero estos efectos no se observan cuando se inhibe selectivamente la DPP-4. Entre los efectos tóxicos preclínicos relacionados con inhibidores DPP-8/9 figuran: alteración en la funcionalidad de los linfocitos T, alopecia, trombocitopenia, reticulocitopenia y esplenomegalia en ratas, y diarrea sanguinolenta en perros.⁵ Por ello, la selectividad de los fármacos inhibidores de DPP-4 es un aspecto farmacodinámico de enorme importancia para elegir su indicación terapéutica. De los agentes actualmente disponibles en el mercado, la sitagliptina muestra la mayor selectividad farmacodinámica por la DPP-4, con una concentración inhibitoria 50 (CI₅₀) para la DPP-4 de 18 nM, vs una CI₅₀ cercana a 48.000 nM para la DPP-8 y una CI₅₀ mayor de 100,000 nM tanto para la DPP-9 como para la QPP.⁴ La sitagliptina es más de 2,600 veces más selectiva para DPP-4 que para DPP-8 o DPP-9;⁴ para vildagliptina las CI₅₀ son de 120 nM para DPP-4 y 9000 nM para DPP-9 (es decir, resulta 32 a 250 veces más selectiva para DPP-4 que para DPP-8 y DPP-9).²⁰ De acuerdo con lo

demostrado hasta el momento, los inhibidores selectivos de la DPP-4 no afectan la activación de las células T ni inducen modificaciones inmunológicas de relevancia.

Inhibición enzimática: naturaleza, duración y dosis-dependencia

En ratones obesos, una inhibición de la DPP-4 mayor del 80% de su actividad normal eleva dos a tres veces los niveles posprandiales de GLP-1. Los datos de ensayos clínicos confirman esta relación en humanos.⁶ Los inhibidores DPP-4 actualmente disponibles (sitagliptina y vildagliptina) reducen la actividad enzimática de manera dosis dependiente.^{7,8}

La duración de la acción inhibitoria (que guarda correlación con la duración del efecto clínico de los agentes disponibles) parece deberse a dos factores importantes: 1) la vida media plasmática del fármaco; 2) la naturaleza de la interacción entre el fármaco y la enzima. La vida media de la sitagliptina es mayor que la de la vildagliptina (vida media terminal de 8 a 15 horas para sitagliptina vs 2 a 3 horas para vildagliptina).^{8,9,10} Respecto a la naturaleza de la interacción entre fármaco y enzima, la sitagliptina se comporta como un inhibidor competitivo; la inhibición media de la actividad plasmática de la DPP-4 en 24 horas es $\geq 80\%$ para dosis iguales o superiores a 50 mg.^{3,7,10} La interacción de vildagliptina es más compleja. En efecto, vildagliptina es un sustrato de la DPP-4 que produce degradación parcial del fármaco y muestra lenta disociación de su ligadura con la enzima (la vida media de disociación es cercana a 1 hora).⁸ Esta interacción con la enzima podría explicar la mayor duración del efecto inhibitorio de la vildagliptina, que cabría esperarlo sólo por su vida media plasmática. Tras 12.5 horas de la administración de 100 mg de vildagliptina, la tasa de inhibición enzimática permanece cercana al 90% y a las 16 horas se halla alrededor del 80%. Sin embargo, a las 24 horas de la toma, la tasa de inhibición enzimática sólo alcanza 35%.⁸ La relevancia clínica comparativa de estos niveles de inhibición a 24 horas es todavía difícil de estimar con claridad y deberá explorarse en el futuro *versus* sitagliptina y otros inhibidores de la DPP-4. No obstante, un metaanálisis recientemente publicado mostró mayor efectividad de la sitagliptina en el control de la glucemia plasmática en ayunas cuando se compara con la vildagliptina; ello podría atribuirse a la menor duración de la inhibición enzimática por parte de esta última, que no alcanza las 24 horas.¹⁹ El tiempo

medio de permanencia de la inhibición de la DPP-4 con vildagliptina es cercano a diez horas con la dosis de 100 mg/día.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y biodisponibilidad oral

Los agentes disponibles en el mercado se absorben con rapidez y facilidad. No muestran depuración presistémica importante. La biodisponibilidad oral de la sitagliptina es de alrededor del 87%.^{3,10} El tiempo para alcanzar la concentración máxima (T_{max}) es de una a cuatro horas, tiempo que no se modifica con la comida.³ La biodisponibilidad oral de la vildagliptina también es cercana al 85%, con un T_{max} entre una y dos horas. La absorción de la vildagliptina se afecta poco por las comidas, lo que puede reducir la concentración máxima (C_{max}) en 20% y retrasar el T_{max} a dos horas y media. Este comportamiento farmacocinético no parece causar modificaciones clínicas de importancia.

Distribución

La sitagliptina muestra una ligadura proteica cercana al 38%; la de la vildagliptina se aproxima al 10%. El volumen de distribución de la sitagliptina en estado estacionario, tras una dosis intravenosa de 100 mg, se acerca a 198 litros. El volumen de distribución de la vildagliptina en estado de equilibrio, tras su administración endovenosa, se acerca a 70 litros, lo que sugiere también una distribución extravascular.

Metabolización y excreción

Aproximadamente 80% de la dosis administrada de sitagliptina se elimina sin cambios, principalmente por la orina. La ligera tasa de metabolización del fármaco se debe al CYP3A4 y en menor medida al CYP2C8.³ El filtrado renal del agente se acerca a 388 mL/min, de modo que se supone cierta eliminación por secreción tubular (dado que su filtrado supera en magnitud a la tasa de filtración glomerular).³ La secreción tubular de la sitagliptina parece estar mediada por los transportadores: OAT3 (*Organic Anion Transporter-3*) –el más importante–, OATP4C1 (*Organic Anion Transporting Polypeptide 4C1*) y por MDR1 Pgp (*Multidrug Resistance P-glycoprotein*). Sin embargo, la interacción farmacológica potencial con otros fármacos, a este nivel, ha mostrado ser muy baja.¹²

De hecho, la ciclosporina, un reconocido inhibidor de la glucoproteína P no altera el filtrado de la sitagliptina. La vida media terminal aparente de la sitagliptina es entre 8 y 15 horas.

Se ha estudiado el comportamiento cinético de la sitagliptina en pacientes con disminución de la función renal. En sujetos con filtrado de creatinina igual o superior a 50 mL/min no se han descrito cambios en la exposición a la sitagliptina de importancia clínica. En pacientes con filtrados entre 30 y 50 mL/min los niveles plasmáticos se elevan 2.3 veces; en los que muestran valores por debajo de 30 mL/min se incrementan 3.8 veces y en los pacientes en hemodiálisis, 4.5 veces. Por tanto, puede recomendarse una dosis de 50 mg por día en pacientes cuya filtración renal de creatinina se ubica entre 30 y 50 mL/min y de 25 mg por día en individuos con valores inferiores a 30 mL/min; ello da valores similares a los hallados en personas normales con una dosis de 100 mg/día.^{13,14} En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh entre siete y nueve), el área bajo la curva concentración-tiempo aumenta aproximadamente 20% y la C_{max} , 13% respecto de controles sanos tras una dosis única de sitagliptina de 100 mg.¹⁵ Estas modificaciones no son importantes desde el punto de vista clínico. No existe gran experiencia con los efectos de este medicamento en pacientes con acentuada insuficiencia hepática.

La vildagliptina se elimina principalmente por hidrólisis, sobre todo en el hígado y en menor medida en el riñón y en el intestino a un metabolito que carece de efecto hipoglucemiante (LAY151). La hidrólisis es responsable de la eliminación del 69% de la dosis suministrada.¹⁴ La vida media es de dos a tres horas. El aclaramiento plasmático total del fármaco es aproximadamente 683 mL/min; 216 mL/min se deben al filtrado renal. En pacientes con insuficiencia renal, la exposición al medicamento aumenta comparada con sujetos normales; sin embargo, la gravedad de la insuficiencia renal no parece correlacionarse con los cambios en el área bajo la curva y en la C_{max} de la vildagliptina.^{17,18} La vida media de la vildagliptina tampoco se altera mayormente en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, las concentraciones del metabolito LAY151 sí aumentan mientras más grave es la insuficiencia renal;^{17,18} el área bajo la curva concentración/tiempo puede ser hasta 6.7 veces mayor en los pacientes más graves. El metabolito carece de actividad hipoglucemiante y se supone que no tiene otros efectos tóxicos; por

ello, en los países donde se comercializa el fármaco no se exige ajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal aguda o en pacientes con hemodiálisis.^{17,18} Los cambios en las concentraciones séricas de la vildagliptina en la insuficiencia hepática leve a moderada no son importantes clínicamente; sin embargo, no se recomienda su uso en la insuficiencia hepática aguda.^{17,18}

Dosificación

De acuerdo con las características farmacocinéticas y farmacodinámicas descritas, la dosis recomendada de sitagliptina es de 100 mg diarios en una sola toma, como monoterapia o asociada con otros medicamentos, como metformina o tiazolidinedionas. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración renal de creatinina entre 30 y 50 mL/min) se recomiendan 50 mg diarios; cuando el valor es menor de 30 mL/min, es decir en presencia de insuficiencia renal aguda, pueden administrarse 25 mg una vez al día. Ello implica que en pacientes con insuficiencia renal pueden obtenerse niveles plasmáticos similares a los que se logran en personas sanas pero con menores dosis, sin que afecte la inocuidad.

La dosis recomendada de vildagliptina en monoterapia o en combinación con metformina o con una tiazolidinediona es de 50 o 100 mg por día. Cuando se asocia a una sulfonilurea, el instructivo del producto en México recomienda una dosis de 50 mg diarios. Cuando se asocia a insulina, en pacientes con diabetes mal controlada, se sugiere una dosis de 100 mg diarios, como dosis única por la mañana o en dos tomas diarias de 50 mg (por la mañana y por la noche). Cuando sólo se administran 50 mg diarios, la toma debe ser matutina.

Potencial para interacciones farmacocinéticas

Tanto para la sitagliptina como para la vildagliptina el potencial para inducir interacciones medicamentosas farmacocinéticas es bajo. No ocurren modificaciones de importancia en la absorción ni por alimentos ni por otros fármacos. La interacción con el sistema CYP450 no parece ser significativa clínicamente. Respecto de la excreción renal, la secreción tubular de la sitagliptina no parece afectarse por la ciclosporina; tampoco es probable que agentes capaces de competir con los mecanismos de transporte de aniones tengan interacción farmacológica relevante a dosis usuales o incluso elevadas.

INOCUIDAD

En un reciente metaanálisis se evaluaron los resultados de estudios llevados con inhibidores de la DPP-4 en lo que respecta a eficacia e inocuidad.¹⁹ El empleo de estos agentes produjo mayor riesgo de nasofaringitis, infección urinaria y cefalea. Los incrementos de riesgo relativo fueron modestos; por lo general, inferiores al 50% cuando se compararon con el control y en la mayor parte de los casos no fueron estadísticamente significativos cuando se analizaron por separado la sitagliptina vs la vildagliptina.¹⁹ La mayor parte de estos estudios fueron de corta duración, por lo que la inocuidad a largo plazo seguirá siendo objeto de estudio.

La tasa de hipoglucemia con sitagliptina o con vildagliptina es baja cuando se indican como monoterapia y en la mayoría de los ensayos clínicos es apenas superior a la del placebo. No se han informado cambios del QTc ni alteraciones electrocardiográficas con ninguno de los dos agentes.

En la terapia combinada con tiazolidinedionas (glitazonas) se evaluó específicamente la frecuencia de cuadros de edema; no aumentó la frecuencia de edema con la sitagliptina; cuando se adicionó vildagliptina a pioglitazona en pacientes que recibían la tiazolidinediona, la tasa de edema periférico aumentó cerca de 2.5 veces (7.0 vs 2.5%). Sin embargo, cuando la terapia combinada se suministró desde un principio, no aumentó la frecuencia de edema (6.1% para la combinación vs 9.3% para pioglitazona sola).^{17,18} Es difícil concluir en definitiva sobre este fenómeno.

Algunos pacientes que recibieron vildagliptina mostraron elevación de las enzimas hepáticas, lo que podría considerarse un efecto específico del fármaco. En estudios de hasta un año de duración, la elevación de la AST o ALT tres o más veces mayor del límite normal (establecida en dos análisis consecutivos o en la visita final del tratamiento) fue de 0.9% en pacientes tratados con vildagliptina 100 mg/día –en dosis única o dividida–, versus 0.3% para los tratados con placebo.^{17,18} Por ello, en los países donde se comercializa se recomienda evaluar las concentraciones de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente tras su inicio.^{17,18} Apareció exantema ocasionalmente en pacientes que recibieron vildagliptina, con una frecuencia entre 0.1 y 1.0%.¹⁸ Aunque este evento fue infrecuente, su eventual relación con la selectividad de la inhibición de la DPP-4 debiera explorarse. La *Food*

and Drug Administration en Estados Unidos (FDA) ha solicitado información adicional acerca de la inocuidad de la vildagliptina antes de ser aprobada.

CONCLUSIONES

Los inhibidores de la DPP-4 tienen un enorme potencial en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Su eficacia respecto al control metabólico, su neutralidad al no modificar el peso corporal, sus efectos benéficos sobre la funcionalidad betacelular (probablemente sobre la masa de células beta) y su enorme flexibilidad en la terapia de combinación con otros agentes (metformina, glitazonas, sulfonilureas, insulina), los convierte en fármacos atractivos, cuya inocuidad a largo plazo requerirá un estudio intenso en los años por venir. Los agentes disponibles muestran similitudes y diferencias en sus comportamientos farmacodinámicos y farmacocinéticos. Aspectos como su selectividad, duración del efecto inhibitorio sobre la enzima DPP-4, comportamiento biológico de sus metabolitos (aun los que carecen de efecto hipoglucemiante), sus diferencias en eficacia e inocuidad a largo plazo, requerirán futuros estudios cuyos resultados deben incrementar nuestros conocimientos en este campo y finalmente orientar nuestra decisión terapéutica.

REFERENCIAS

1. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007;28(2):187-218.
2. Choy M, Lam S. Sitagliptin: a novel drug for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiol Rev* 2007;15(5):264-71.
3. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(4):533-45.
4. Kim D, Kowalchick JE, Edmondson SD, Mastracchio A, Xu J, et al. Triazolopiperazine-amides as dipeptidyl peptidase IV inhibitors: close analogues of JANUVIA (sitagliptin phosphate). *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17(12):3373-7.
5. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, Eiermann GJ, Beconi MG, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005;54(10):2988-94.
6. Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 23006;91(11):4612-9.
7. Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y, Yi B, Laethem M, De Smet M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties

- of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2006;28(1):55-72.
8. He YL, Wang Y, Bullock JM, Deacon CF, Holst JJ, et al. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. *J Clin Pharmacol* 2007;47(5):633-41.
 9. Gallwitz, B. Sitagliptin: Profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today ((Barc)* 2007;43(1):13-25.
 10. Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(6):675-88.
 11. Bergman A, Ebel A, Liu F, Stone J, Wang A, et al. Absolute bioavailability of sitagliptin, an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2007;28(6):315-22.
 12. Chu XY, Bleasby K, Yabut J, Cai X, Chan GH, et al. Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321(2):673-83.
 13. Herman G, Bergman A, Wagner JA. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor: an overview of the pharmacokinetic (PK) profile and the propensity for drug-drug interactions (DDI). *Diabetologia* 2006;49(suppl 1):abstract 0795.
 14. Package Insert. JANUVIA™. USA. Versión vigente al momento de la edición.
 15. Stevens C, Bergman AJ, Liu Q, Lou W, Wang AQ, et al. Lack of clinically significant effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of MK-0431 (sitagliptin), a dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor. *Clin Pharm Ther* 2006;79:49(abstract).
 16. He YL, Sabo R, Campestrini J, Wang Y, Ligueros-Saylan M, et al. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(7):677-86.
 17. Inserto del producto Galvus[®]. Novartis Brasil. Versión vigente al momento de la edición.
 18. Inserto del producto Galvus[®]. Novartis México. Versión vigente al momento de la edición.
 19. Amori RE, Lau J, Pittas, AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194-206.
 20. Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38(5-6):831-44.

Diabetes mellitus gestacional

Carlos García García*

En memoria de mi padre, cuyo recuerdo perdurará por siempre.

RESUMEN

La frecuencia de la diabetes mellitus gestacional se ha duplicado en la última década, lo cual se atribuye al incremento de la obesidad y su asociación con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. La diabetes gestacional aparece, sobre todo, en mujeres con factores de riesgo fácilmente identificables, quienes por los cambios propios de su embarazo elevan la resistencia a la insulina y sus cifras de glucosa, lo que repercute en el desarrollo de su hijo y puede ser causa de macrosomía. Los cambios en la fisiología materna durante la primera mitad del embarazo se deben al mayor almacenamiento de energía, lo cual es más evidente en el tejido graso, que a partir casi del final del segundo trimestre tiene ajustes para que esta energía sea liberada y pueda ser derivada al feto en formación. En este periodo se pueden identificar diversas sustancias producidas por la placenta que actúan a nivel intracelular bloqueando el efecto de la insulina. El tratamiento se basa en dieta, ejercicio e insulina, si uno de estos recursos logra normalizar la glucemia, el riesgo para la madre y su hijo disminuye, aunque no llegue a cifras de la población no diabética. En sentido estricto la diabetes gestacional no altera la organogénesis, puesto que la hiperglucemia aparece casi al final del segundo trimestre del embarazo. En cambio, el riesgo de teratogénesis se debe más a la diabetes pregestacional, del tipo 1 o 2 que podrían no ser identificadas hasta etapas muy tardías, en las que el feto ya pudo haber sido afectado.

Palabras clave: adipocitocinas, diabetes, hiperglucemia, insulina, macrosomía, receptor, resistencia.

ABSTRACT

The incidence of gestational diabetes has duplicated in the last decade, which is attributable to increased obesity and its association with the metabolic syndrome and DM2. Gestational diabetes occurs mainly in women with risk factors that can be easily identified and those whose normal pregnancy changes increase insulin resistance and glucose, rates which affects the evolution of her product and may result in macrosomia. Maternal physiologic changes during the first half of pregnancy accounts for a higher storing of energy, more evident at fat tissue level near the end of the third trimester adjustments take place to set this energy free and to be sent to her product at an intrauterine level. At this time a number of substances produced in the placenta can be identified. These substances act at the intracellular level blocking insulin effects. Treatment is based on diet, exercise and insulin. If normal glycemia is obtained, the risk for the mother and her child is reduced, although not to the levels of non diabetics. Gestational diabetes *per se* doesn't alter organogenesis, since hyperglycemia becomes evident at the end of the second trimester of pregnancy, on the contrary, the risk of teratogenesis is associated with pregestational diabetes, both type 1 and type 2, which can only be identified in the stages of pregnancy when the child could be already affected.

Key words: adipokines, diabetes, hyperglycemia, insulin, macrosomia, receptor, resistance.

La diabetes mellitus gestacional sigue siendo un tema controvertido en obstetricia. Este trastorno se define como una intolerancia a la glucosa que se descubre durante el embarazo.

En principio, esto excluye a las diversas formas de diabetes pregestacional (tipo 1 o 2), aunque estas últimas formas de hiperglucemia podrían ser diagnosticadas por primera vez en el transcurso de la gestación. Esta definición abarca grados muy variables de glucosa en sangre, así como cambios muy importantes en la fisiopatología de la embarazada, así como diversas manifestaciones clínicas en la madre, y repercusiones variables en el feto. En la diabetes mellitus gestacional existe una amplia gama de opiniones en cuanto a su detección y hay discrepancias acerca del tratamiento. Por lo demás, existe evidencia de que incluso hiperglucemias leves son un factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad materno-fetal.

* Médico internista adscrito al Hospital Materno Infantil Josefa Ortíz de Domínguez, Toluca, México.

Correspondencia: Dr. Carlos García García. Sor Juana Inés de la Cruz 801 Sur, colonia Cuauhtémoc, CP 50130, Toluca, Estado de México, México. E-mail: doitorgarcia@yahoo.com.mx
Recibido: febrero, 2008. Aprobado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: García GC. Diabetes mellitus gestacional. Med Int Mex 2008;24(2):148-56.
La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Se desconoce la frecuencia de la diabetes mellitus gestacional. Los datos porcentuales que se han informado son muy variables y dependen mucho de las características de la población estudiada, así como de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico. Se ha visto que el origen étnico y la edad son dos factores importantes. Los estudios de diversos grupos étnicos han informado las siguientes cifras de frecuencia: 0.4% en razas caucásicas, 1.5% en raza negra, 3.5 a 7.3% en asiáticas y hasta 16% en nativas americanas. En nuestro medio se ha mencionado una frecuencia que varía entre 4 y 11% de la población obstétrica. Respecto a la edad de la madre, se ha señalado que la incidencia es de 0.4 a 0.5 en menores de 25 años y de 4.3 a 5.5% en mayores de esa edad. Lo cierto es que la frecuencia de este trastorno se ha duplicado en la última década, en forma paralela a la llamada pandemia metabólica que afecta a las sociedades modernas.

En esta revisión se analizan diversos aspectos de la diabetes mellitus gestacional: algunas generalidades, los cambios fisiológicos que ocurren en un embarazo normal en cuanto a la acción de la insulina, así como a la utilización de diversos nutrientes; las repercusiones en la madre y el feto, los conceptos más recientes de los cambios celulares implicados en la resistencia a la insulina y, por ende, en la fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional; por último, se abordan los aspectos más relevantes de su tratamiento actual.

GENERALIDADES

En la segunda mitad de la gestación se requiere un estado fisiológico de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes almacenados en la madre hacia la unidad fetoplacentaria y dar un crecimiento adecuado al feto; sin embargo, cuando las mujeres desarrollan diabetes mellitus gestacional, la resistencia a la insulina es más acentuada, lo cual modifica el medio intrauterino y causa crecimiento acelerado del feto, con riesgo elevado de macrosomía. Aunque existen varios factores que se consideran de riesgo para este trastorno (cuadro 1) los más importantes son: mayor edad en la madre, familiares de primer grado con diabetes y mayor índice de masa corporal pregestacional.

El primer caso de diabetes gestacional fue publicado en 1824. Se describió que la madre sufría sed, poliuria y que el feto macrosómico murió debido a la impactación

Cuadro 1. Factores de riesgo para de diabetes mellitus gestacional

- Edad mayor de 25 o 30 años
- IMC > 25 kg/m²SC
- Antecedentes de hijos macrosómicos
- Diabetes mellitus en familiares de primer grado
- Antecedentes de intolerancia a la glucosa
- Glucosuria
- Ganancia de más de 20 kg de peso en la actual gestación
- Antecedentes de problemas obstétricos serios
- Peso bajo del feto al nacimiento (<10o percentil) para la edad gestacional
- Peso alto del feto al nacer (> del 90o percentil)
- Origen étnico de riesgo alto de obesidad o diabetes mellitus

de su hombro. Antes de la introducción de la insulina en 1922 se informaron menos de 100 embarazos en mujeres diabéticas, probablemente con el tipo 2. Sin embargo, los índices de mortalidad materna fueron de cerca del 30%, y la mortalidad neonatal fue mayor al 90%. La insulina redujo de manera importante la mortalidad materna; no obstante, en comparación con embarazadas no diabéticas, la mortalidad perinatal continúa siendo hasta cinco veces más alta y en la diabetes pregestacional las malformaciones congénitas de los fetos son hasta 10 veces más frecuentes. Hasta 1980, la mayoría de los médicos aconsejaba a las mujeres diabéticas que evitaran embarazarse, esto se justificaba por la elevada morbilidad y mortalidad obstétrica de 30 a 50% de mujeres diabéticas. A partir de esa fecha descendió la frecuencia de complicaciones maternofetales, mejoró el diagnóstico y tuvo mayor éxito el tratamiento de la diabetes; aún así no se ha logrado igualar con la población no diabética.

Los datos disponibles en la bibliografía muestran un aumento lineal en el índice de complicaciones en el feto conforme se eleva la cifra de la glucosa en la sangre materna: índices de mortalidad del feto de 4% cuando la glucosa es menor de 100 mg y hasta de 24% cuando la cifra excede 150 mg. Las complicaciones maternofetales señaladas en forma consistente, aunque con frecuencia variable, se muestran en el cuadro 2.

Los hijos de mujeres con diabetes pregestacional tienen alto riesgo de sufrir malformaciones estructurales congénitas, lo que se debe a que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en el feto pueden ser teratogénicas, ya que existe una fuerte asociación entre un pobre control glucémico en el periodo periconcepcional y el riesgo de

Cuadro 2. Complicaciones materno-fetales asociadas con la diabetes mellitus gestacional

<i>Feto</i>	<i>Madre</i>
Macrosomía	Preeclampsia
Muerte intrauterina	Eclampsia
Asfixia neonatal	Polihidramnios
Distocia de hombro y lesión nerviosa	Desgarros perineales
Hipoglucemia	Mayor número de cesáreas
Hipocalcemia	Riesgo de padecer diabetes mellitus 2
Ictericia	Parto prematuro
SIRPA. Taquipnea transitoria	
Cardiomiopatía (hipertrofia septal)	
Eritrocitosis	
Trombosis, sobre todo de la vena renal	
Como adultos: obesidad, diabetes mellitus, alteraciones neuropsicológicas	

tales malformaciones. La incidencia de riesgo de estas malformaciones es de 6 a 8% y la mayoría ocurre en el sistema nervioso central, el corazón, el sistema urogenital y el tubo gastrointestinal.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO NORMAL

El embarazo normal se considera un estado diabetogénico o de resistencia progresiva al efecto de la insulina, debido a los cambios en el patrón de secreción de la insulina y a las modificaciones en la sensibilidad a la acción de la misma. Durante el primer trimestre y las etapas iniciales del segundo se eleva la sensibilidad a la insulina, lo que se ha atribuido a las mayores concentraciones de estrógenos circulantes. Este fenómeno incrementa el depósito de energía, sobre todo en el tejido adiposo, con expansión del mismo; pero a partir de las 24 a 28 semanas de gestación aumenta paulatinamente la resistencia a la insulina, que puede alcanzar los niveles que se observan en pacientes diabéticos tipo 2. Esta resistencia hormonal de la mujer embarazada parece deberse a una combinación de adiposidad materna y los efectos desensibilizadores de varias sustancias producidas por la placenta, lo que se evidencia por el rápido abatimiento de la resistencia casi a las 24 horas posteriores al parto.

Además de los cambios en la distribución y volumen del tejido adiposo, aumenta gradualmente la concentración de nutrientes conforme progresa el embarazo, lo cual contribuye al desarrollo del feto; en consecuencia, aumentan la glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos, los triglicéridos y los oligoelementos. Las células β del páncreas

elevan la secreción de insulina en un intento de compensar la resistencia a la insulina del embarazo, lo que origina pequeños cambios en la concentración de insulina en el curso de la gestación, comparados con los grandes cambios en la sensibilidad de la misma. El músculo esquelético es el sitio principal para utilizar la glucosa corporal, y junto con el tejido adiposo, empiezan a ser resistentes al efecto de la insulina, lo que es más evidente durante la segunda mitad del embarazo. Un embarazo normal se caracteriza por aproximadamente un 50% de disminución en la disponibilidad de glucosa mediada por insulina. Barbour señala un incremento en la secreción de insulina hasta de 200% para tratar de mantener euglicémica a la madre.

Una gran cantidad de sustancias producidas por la placenta y por los adipocitos (cuadro 3) son las que reprograman la fisiología materna y causan este estado de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes hacia el feto en desarrollo, sobre todo en la segunda mitad del embarazo.

El lactógeno placentario se eleva hasta 30 veces durante la gestación. Esta hormona pertenece al grupo de la hormona de crecimiento, e incluso se la considera una hormona contrainsulínica. Otra hormona es la placentaria de crecimiento, que difiere de la hormona hipofisiaria en

Cuadro 3. Sustancias implicadas en la resistencia a la insulina

- Lactógeno placentario
- Hormona placentaria de crecimiento
- Prolactina
- Hormona liberadora de corticotropina-cortisol
- Insulinasa
- Factor de necrosis tumoral α
- Adipocitocinas (leptina, resistina, visfatina, adiponectina)

sólo 13 aa; esta hormona se eleva entre 6 y 8 veces durante la gestación y parece que reemplaza a la HC hipofisiaria en la circulación materna alrededor de la semana 20 de gestación y contribuye a aumentar el grado de resistencia a la insulina. Evidencias recientes han mostrado que esta última hormona incrementa la formación de la subunidad p85a la PI-3K (fosfatidil inositol 3 cinasa). Las adipocitocinas y el FNT α producidas por la placenta y por los adipocitos son sustancias activas que también contribuyen a la resistencia a la insulina en la embarazada. En los obesos hay una correlación positiva entre el FNT α y el IMC e hiperinsulinemia.

El FNT α impide la señal de la insulina al aumentar la fosforilación de residuos de serina-treonina del IRS-1 (sustrato del receptor de insulina 1) e impedir la fosforilación de tirosina tanto en la subunidad β del mismo receptor de insulina, como del IRS-1. Una de las primeras sustancias implicadas en las modificaciones en la fisiología de la insulina en el embarazo, fue la enzima placentaria que aumenta la degradación de la hormona a este nivel. Existen otras enzimas que degradan a otras hormonas, como la vasopresinasa, que en algunas mujeres tiene actividad más intensa en degradar a la vasopresina, lo que podría inducir diabetes insípida gestacional, o bien a la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, que degrada a algunos esteroides naturales e impide su paso hacia el feto. Por estos motivos debemos considerar que la insulinasa debe participar en la mayor degradación de la insulina materna.

ESCRUTINIO Y MONITORIZACIÓN

Sería ideal que las pacientes fueran examinadas antes de la concepción, ya que algunas podrían no estar enteradas que padecen diabetes mellitus y ello impediría darles un cuidado conveniente. La mayoría de los autores realiza una prueba de escrutinio con 50 g de glucosa oral entre las semanas 24 a 28 de la gestación. Una cifra de 140 mg a la hora de la toma identificaría al 80% de las mujeres con diabetes mellitus gestacional o bien 130 mg a la hora, que identificaría al 90%. Sin embargo, a pesar de tener la mayor sensibilidad (79%) y especificidad (87%) de todas las pruebas de escrutinio disponibles, ésta se reserva para pacientes con alto riesgo para padecer la enfermedad, más que para la población general. Anteriormente se consideraba como prueba ideal de diagnóstico a la curva de

tolerancia a la glucosa con la ingestión de 100 g de glucosa y toma a las tres h; sin embargo, con esta prueba se obtiene una reproducibilidad sólo en 78% de los casos.

Jovanovic ha demostrado en un estudio piloto que la monitorización continua de glucosa es mejor que las determinaciones al azar. Con este método se mide la glucosa cada 5', y se realizan 288 determinaciones por día. En total, se realizan un promedio de 750 muestras en 72 h y de esta manera se trata de establecer la cifra de glucosa normal durante la segunda mitad de la gestación (cuadro 4).

Cuadro 4. Glucosa normal con monitorización continua

Glucosa promedio	83 \pm 18 mg/dL
Ayuno	75 \pm 12
Preprandial	78 \pm 11
Posprandial	110 \pm 16
1 h	105 \pm 13
2 h	97 \pm 11
3 h	84 \pm 14
Glucosa nocturna	68 \pm 10

En mujeres no diabéticas el máximo valor posprandial se obtiene aproximadamente a los 70 \pm 13', con cifras de glucemia de 110 \pm 6 mg/dL, a diferencia de las mujeres con diabetes mellitus gestacional, en quienes la cifra máxima de glucosa posprandial ocurre aproximadamente a los 90 sin variaciones en las tres comidas habituales. Asimismo, con esta técnica se ha demostrado hipoglucemia, la cual es asintomática hasta en 60% de las mujeres tratadas con insulina y en 28% de las tratadas con glibenclamida.

ALTERACIONES CELULARES Y RESISTENCIA A LA INSULINA

En el embarazo normal se reduce hasta 40% el transporte de glucosa mediada por insulina en los tejidos periféricos y aún más en la diabetes mellitus gestacional (65%), en comparación con mujeres obesas no embarazadas. Normalmente, al fijarse a su receptor la insulina activa a la subunidad b del mismo, la que adquiere actividad de tiro-sincinasa. Posteriormente se activa el IRS-1, lo cual causa la activación de la PI-3 K, lo que al final permite la movilización de los transportadores de glucosa (GLUT-4) hacia la membrana celular, permitiendo la entrada de la glucosa a la célula para su metabolismo. Las tirosin-fosfatasa son enzimas que degradan la resistencia a la insulina y al IRS-1. Cuando la fosforilación se da en residuos de serina-

treonina, disminuye la señal mediada por la insulina. Se ha comprobado que el FNT α actúa como una serina-treonina cinasa y que el IRS-1 disminuye en el embarazo debido a su mayor degradación y disminuye aún más en la diabetes mellitus gestacional. En estudios con fibras de músculo esquelético se ha encontrado disminución hasta de 30 a 50% del IRS-1 en embarazadas obesas y en la diabetes mellitus gestacional; cuando se compara con obesas no embarazadas, el contenido del IRS retorna a lo normal aproximadamente a las seis semanas posparto.

Las biopsias de fibras de músculo esquelético efectuadas entre las semanas 30 a 34 de gestación muestran aumento en las concentraciones de IRS-1 fosforilado en residuo de serina en la posición 312, que aumenta hasta 60% en mujeres con diabetes mellitus gestacional. Otro cambio es el incremento en la subunidad p85a. Para la activación de la PI-3 cinasa sus dos subunidades deben formar un heterodímero y fijarse al IRS-1 fosforilado. Esta fijación es cercana a un sustrato fosfolipídico de la membrana celular, lo que da lugar a la formación de fosfoinositol 3,4,5-trifosfato, que es necesario para dar una señal a un factor de transcripción AKT; esto moviliza a los transportadores de glucosa hacia la membrana celular. Se ha demostrado que la expresión de p85a aumenta en ratones transgénicos que sobreexpresan a la HCPH (hormona de crecimiento placentaria humana) y que los ratones disminución heterocigótica para esta subunidad fueron protegidos de la resistencia a la insulina. El aumento de la p85a compete con el heterodímero p85-p110 para la fijación de PI-3 cinasa en el IRS-1; por lo tanto, es un inhibidor competitivo que reduce la actividad de la PI-3 cinasa. Estos datos apoyan un efecto importante de la HCPH en la producción de la resistencia a la insulina en la mujer embarazada.

Tejido adiposo. Al igual que en el músculo esquelético, el GLUT-4 está disminuido en el tejido adiposo en mujeres embarazadas, y es aún menor en la diabetes mellitus gestacional; además, está alterada la traslocación de estos transportadores. Los cambios moleculares en el adipocito durante el embarazo muestran reducción en la transcripción del PPAR γ , receptor nuclear que regula la transcripción de varios genes centrales en el metabolismo del adipocito (adiponectina, la lipoprotein lipasa, la proteína P-2 fijadora de ácidos grasos intracelulares y la proteína no acoplada mitocondrial). Barbour halló hasta 40 a 50% de reducción en el ARNm del PPAR γ en embarazadas

obesas y en diabetes mellitus gestacional. Un factor que suprime considerablemente a este receptor nuclear es el FNT α , así como la HCPH. Esta misma autora ha sugerido que la hormona de crecimiento placentaria juega un papel importante para acelerar la transición de almacenamiento de lípidos, hacia la lipólisis y la resistencia a la insulina durante el embarazo. Esta transición es acelerada en obesas y en diabetes mellitus gestacional.

La adiponectina plasmática se encuentra disminuida en mujeres con diabetes mellitus gestacional. Esta sustancia se considera un sensibilizador de insulina, al actuar sobre una enzima clave en la regulación energética celular, la AMP cinasa, por lo que estimula la captación de glucosa en el músculo esquelético y disminuye la neoglucogénesis hepática (figura 1).

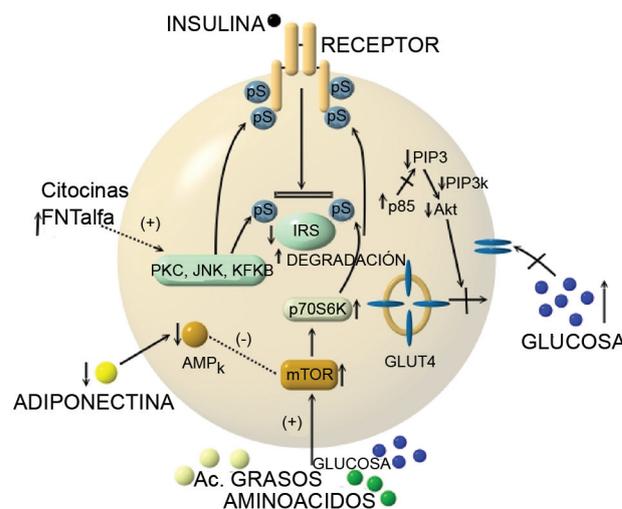


Figura 1. Cambios celulares que contribuyen a la resistencia a la insulina. El exceso de citocinas y de nutrientes, y la baja de adiponectina, modifican la formación de factores de transcripción y alteran la fosforilación del receptor de insulina y del IRS-1, que son rápidamente degradados; al final disminuye la movilización de GLUT-4 a la membrana.

TRATAMIENTO

El objetivo fundamental del tratamiento es mantener la normoglucemia con una dieta adecuada, reduciendo el consumo de carbohidratos a 35-40% de la ingestión calórica total, de preferencia hidratos de carbono con un bajo índice glucémico. Las pacientes con IMC superior a 30 kg/m² de SC deben disminuir su ingestión calórica en 30 a

33% o alrededor de 25 kcal/kg de peso corporal. El peligro de la restricción calórica muy estricta en la embarazada es la producción de cetosis, que puede alterar el desarrollo psicomotor del feto.

El ejercicio físico sistemático y adaptado a la mujer gestante es otro punto importante en el tratamiento de la diabetes. Tanto la dieta como el ejercicio deben ser supervisados por personal especializado, tomando en cuenta los diversos factores que se presentan en la gestación, incluyendo la adaptación cardiopulmonar.

Si con los dos recursos terapéuticos señalados no se obtiene un control adecuado, será necesario administrar insulina, aunque su margen terapéutico es muy reducido. Langer estudió la incidencia de macrosomía, que aumentó con cifras de glucosa arriba de 104 mg/dL. Por el contrario, los fetos pequeños para la edad gestacional aumentaron cuando la glucemia era inferior a 87 mg/dL, lo que indica que el margen terapéutico es muy estrecho. Más aún, los estudios de monitorización continua de glucosa mostraron hipoglucemia hasta en 60% de pacientes en tratamiento con insulina, muchas veces asintomática para la madre, pero con diversas repercusiones para el feto.

La glucosa materna cruza libremente la placenta, lo cual no sucede cuando se emplea insulina, a menos que ésta se una a anticuerpos del tipo IgG, que la pueden transportar a través de la placenta. La insulina humana modificada o análogos de insulina han estado disponibles para uso clínico desde hace unos 10 años. Sin embargo, hay algunos datos que deben señalarse. Las modificaciones en la estructura molecular de esos fetos, en bases teóricas pueden elevar o reducir la fijación al receptor de insulina y al receptor de IGF-1. Esto puede influir en la acción de la misma insulina, en los efectos colaterales potenciales e incluso en la capacidad teratogénica. Por esta razón no han sido autorizadas para su uso clínico por la FDA (*Food and Drug Administration*) en la diabetes gestacional, no obstante que hay informes de su uso durante el embarazo. Serán señalados algunos puntos relevantes al respecto.

La insulina lispro se ha utilizado durante la última década. Tiene un efecto máximo de una hora después de su administración y da mejor control de la glucemia posprandial. Esta molécula tiene cambios de lisina por prolina en la cadena B de la insulina (B-28 y 29). En 1999 se publicó el primer estudio acerca de la inocuidad y eficacia

de la insulina lispro; permitió mejor control de la glucemia posprandial. Sin embargo, Diamond y Kormas fueron los primeros en cuestionar la inocuidad de este tipo de insulina durante la gestación, en una carta al editor de la revista *NEJM* en 1997. Publicaron los datos de dos pacientes que recibieron insulina lispro durante el embarazo y el parto. Uno de esos embarazos terminó a las 20 semanas de gestación y en el segundo, se obtuvo un feto por cesárea que murió posteriormente en forma inexplicable tres semanas después. Ambos fetos tenían malformaciones congénitas. Los autores cuestionan hasta dónde la insulina lispro tiene o no efectos teratogénicos y en tal caso recomiendan que no debería usarse durante el embarazo.

Wyatt y su grupo señalaron que el uso de insulina lispro en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 pregestacional es inocua y efectiva, ya que un estudio retrospectivo de 500 embarazos en los cuales se usó insulina lispro antes y después de la organogénesis, reportó 27 fetos con malformaciones (5.4%), que provenían de madres con elevación de la HbA_{1c} con desviación estándar por arriba de 2 del promedio normal.

La insulina aspartat es otro análogo de insulina de acción rápida que no ha sido usada durante el embarazo, tiene un efecto máximo en la sangre 40 minutos después de su administración; sólo tiene 60% de actividad sobre el receptor de IGF-1, en comparación con la insulina humana.

La insulina glargina es un análogo de insulina de acción prolongada aprobada por la FDA en el 2000 como una insulina de base. Esta molécula tiene una sustitución de glicina en la cadena A en la posición 21 y dos argininas ancladas en la posición 30 de la cadena B. Su acción dura 24 h. Tiene afinidad seis veces mayor por el receptor de IGF-1 que la insulina humana. A la fecha sólo hay cuatro cartas al editor con informes de 14 casos de diabetes mellitus tipo 1 tratados con esta insulina durante la gestación. En el Hospital Materno Infantil JOD, hay un caso tratado durante toda su gestación con este tipo de insulina. La paciente llegó en el último trimestre de gestación. En ninguno de estos casos hubo malformaciones congénitas; el peso de los fetos varió de 2,000 a 4,800 g.

La insulina humana natural se fija al receptor de IGF-1 con una afinidad mil veces menor que la fijación a su propio receptor. Los nuevos análogos de insulina tienen modificaciones en su estructura; algunas tienen modificaciones postranslacionales, tales como la acilación de

su molécula (insulina detemir). La inocuidad de estos análogos necesita ser establecida en la diabetes mellitus gestacional. Deben esclarecerse varios de los aspectos para saber si tienen efectos teratogénicos; cuál es el equilibrio entre la fijación que tienen en ambos receptores (insulina e IGF-1), si elevan el riesgo de retinopatía o si aumentan la formación de anticuerpos.

Sulfonilureas

Este grupo de medicamentos incrementa la secreción de insulina, actúan sobre un receptor de membrana en la célula beta del páncreas, el cual está constituido por el receptor de sulfonilureas-1 y una subunidad Kir_{6.2}. Esta última estructura es un canal de potasio sensible al adenosin trifosfato, que al cerrarse modifica el potencial de acción de la membrana. Esto permite que se abran canales de calcio que son dependientes de voltaje, con un ingreso subsecuente de este cation a un nivel crítico intracelular, lo que desencadena la secreción de insulina.

Hace seis años se publicó un estudio controlado, aleatorio, que demostró la equivalencia clínica de glibenclamida (gliburide) e insulina para tratar la diabetes mellitus gestacional. Varios grupos de especialistas continuaban recomendando cautela con el uso de agentes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. La Asociación Americana de Diabetes y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología no recomiendan los hipoglucemiantes orales durante el embarazo. Sin embargo, Elliot y su grupo demostraron que la glibenclamida atraviesa la placenta en cantidades ínfimas, a diferencia de lo que ocurre con otras sulfonilureas. Dado que con la glibenclamida se obtiene la concentración máxima entre 2 y 4 h después de tomar el fármaco y debido a que la glucosa se eleva al máximo a los 90 min posprandial, la toma del medicamento debe ser cuando menos una hora antes del alimento, tratando de optimizar el control de la glucemia.

Las sulfonilureas reducen aproximadamente 20% las cifras de glucosa; la glibenclamida no fue detectada en la sangre del cordón de los recién nacidos cuyas madres tomaban el fármaco. Estas sustancias probablemente puedan ser utilizadas en mujeres con diabetes tipo 2 pregestacional, pero no en la tipo 1. Sin embargo, si se analiza con detenimiento la fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional y se destaca la resistencia a la insulina, es posible que se obtenga una pobre respuesta con

estos medicamentos, ya que existe exceso de insulina con sensibilidad muy baja.

Sensibilizadores de insulina

La metformina es una biguanida con un peso molecular de 105 Kd que puede atravesar la placenta. Las observaciones preliminares de su efecto señalan que eleva la utilización de glucosa en tejidos periféricos y disminuye la neoglucogénesis en el hígado, y la salida de la glucosa hepática. Se sabe que activa a la AMP cinasa, una enzima importante en la regulación energética de las células que contribuye a elevar el consumo de glucosa celular, y de ácidos grasos. A pesar de que atraviesa la placenta no hay evidencias de efectos fetales adversos y se considera un fármaco clase B para su uso en el embarazo. Hay informes de cerca de 20 años del uso de metformina en mujeres con diabetes mellitus gestacional o diabetes mellitus tipo 2 y embarazo; sin embargo, 30 a 50% de estas pacientes han requerido insulina en forma concomitante para el control óptimo.

Las tiazolidinedionas son agonistas del receptor que activa la proliferación de peroxisomas (PPAR γ), no hay datos disponibles para su uso en la diabetes mellitus gestacional. Un estudio señaló que la rosiglitazona cruza la placenta en etapas tempranas de la gestación (10 a 12 semanas), con niveles hasta del 50% de los de la sangre de la madre. Por ahora su uso en el embarazo debe esperar a la disponibilidad de mayores datos, debido a que el receptor nuclear donde actúan participa intensamente en la cascada adipogénica de nuestro organismo. Su efecto se ejerce sobre un receptor nuclear, que participa en la formación de varios factores de transcripción de genes importantes en la fisiología celular. Después de 10 años de uso clínico de estas sustancias en pacientes diabéticos tipo 2, algunos han mencionado alteraciones en la fisiología ósea (osteoporosis) que hacen pensar que pudieran tener algún efecto en el desarrollo óseo del feto, por lo que se requieren más datos acerca de su inocuidad.

Inhibidores de glucosidasa

La acarbosa disminuye la absorción de azúcares en el tubo gastrointestinal alto y, de esta manera, disminuye la glucosa posprandial. Su absorción intestinal es mínima; sus efectos colaterales son: flatulencia y movimientos intestinales. Puesto que los problemas fundamentales son las alteraciones en el feto debidas a la hiperglucemia posprandial en la madre, esta sustancia podría contribuir

como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional, para disminuir la glucemia posprandial.

CONCLUSIONES

En los últimos 30 años ha aumentado en forma alarmante la incidencia de obesidad y casi a la par, el síndrome metabólico, que en muchas ocasiones evoluciona a diabetes mellitus tipo 2. Estos cambios en los patrones de alimentación, así como la menor actividad física, han hecho que aumente la incidencia de la diabetes mellitus gestacional, cuya frecuencia es de alrededor de 10% de la población obstétrica mexicana. Basados en estos datos se debe insistir a todas las pacientes que acudan a la consulta prenatal, intentando identificar a las que tienen riesgo elevado de padecer este trastorno metabólico. Asimismo, deben detectarse los casos de diabetes pregestacional y darles tratamiento adecuado para obtener cifras normales de glucosa y de HbA_{1c} antes de su embarazo. En el escrutinio de la diabetes mellitus gestacional un consenso general es que a las pacientes con alto riesgo para este padecimiento se les efectuó una prueba entre las 24 y 28 semanas de gestación con 50 g de glucosa oral.

El embarazo normal es un estado de resistencia al efecto de la insulina, más evidente al final del segundo trimestre del mismo; el organismo de la madre se prepara almacenando nutrientes y en esta etapa la sensibilidad a la insulina es mayor; sin embargo, en la segunda mitad de la gestación hay una resistencia progresiva al efecto de la insulina, lo que causa una liberación de los nutrientes para que el feto tenga un desarrollo adecuado. En esta resistencia a la insulina participan numerosas sustancias producidas por la placenta y por los adipocitos, entre las cuales destacan la hormona de crecimiento placentaria y el FNT α , que por diversos mecanismos disminuyen el efecto de la insulina a nivel intracelular. La primera aumenta la cantidad de la subunidad p85a de la PI-3K, lo que al final disminuye un factor de transcripción AKT que altera el desplazamiento de los transportadores de glucosa hacia la membrana celular y disminuye la entrada de glucosa a la célula; el segundo altera la fosforilación de la subunidad beta del receptor de insulina y del IRS-1, ya que fosforila residuos de serina y treonina en lugar de los de tirosina. Este evento conduce a la mayor degradación de ambos y modifica la acción de la insulina. Otro mecanismo que ha implicado al FNT α es en la reducción del ARNm para el

PPAR γ , lo que modifica la cascada adipogénica celular y la expresión de diversos genes, como la adiponectina, la lipoprotein lipasa y la proteína fijadora de ácidos grasos intracelular; esto altera la concentración de ácidos grasos en la sangre, y las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL) con mayor resistencia para el efecto de la insulina, ya que la adiponectina es un sensibilizador de esta hormona y estos ácidos grasos entran a la célula como fuente energética.

Las bases del tratamiento continúan siendo la dieta baja en carbohidratos, de preferencia con índice glucémico bajo; la actividad física adaptada a la fisiología materna de acuerdo con la edad gestacional y la administración de insulina en forma juiciosa para mantener cifras de glucosa dentro de límites normales para la mujer embarazada. Se debe evitar un tratamiento intenso que cause hipoglucemia, lo que ocurre hasta en 60% de las pacientes, en muchos casos asintomática para la madre, pero con diversas repercusiones para el feto. Los análogos de insulina deben ser utilizados hasta que se disponga de mayores datos o exista respuesta a las interrogantes que aún existen acerca de su uso, como: teratogenicidad, incremento en el daño a la retina o incluso a la formación de anticuerpos y reactividad inmunológica de la insulina. Sólo dos de los fármacos hipoglucemiantes orales han sido utilizadas: una es un secretagogo de insulina (glibenclamida) y otra un sensibilizador de insulina (metformina). Aunque diversos grupos de expertos restringen su uso, los datos disponibles muestran que en algunas se logra un control adecuado. La elevación posprandial de la glucosa causa alteraciones en el feto. Un fármaco que puede utilizarse es la acarbosa, que se absorbe en muy poca cantidad y, según algunos trabajos, ha logrado mejor control de la glucemia posterior a la ingestión de alimentos.

El control adecuado de la glucosa sanguínea es el objetivo más importante del tratamiento de la diabetes mellitus gestacional y, en teoría, este control óptimo disminuiría la morbilidad y mortalidad materno-fetal a concentraciones cercanas a las de las mujeres embarazadas no diabéticas.

** En memoria del Hospital General Lic. Adolfo López Mateos de Toluca, un modelo de excelencia en la asistencia y docencia por más de 40 años, cuyo "espíritu hospitalario" terminó al ser demolido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shuldiner R. Resistin, obesity and insulin resistance. The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *NEJM* 2001;345(18):1345-6.
2. De Leila A. Diabetes-related autoantibodies and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S127-S133.
3. Sferruzzi-Perri AN. Early pregnancy maternal endocrine insulin-like growth factor I programs the placenta for increases functional capacity throughout gestation. *Endocrinology* 2007;148(9):4362-70.
4. Guerin A. Use of maternal GHB concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920-5.
5. Trujillo A. Insulin analogs and pregnancy. *Diabetes Spectrum* 2007;20(2):94-101.
6. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus. A public health perspective. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S141-S147.
7. Metzger BE. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S251-S260.
8. Crowther C. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *NEJM* 2005;352(24):2477-88.
9. Chuang CC, Yang KS, Tsay KS, Ho FM, Liu SH. Hyperglycemia enhance adipogenic induction of lipid accumulation, involvement of extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 phosphoinositide 3-kinase/Akt, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling. *Endocrinology* 2007;148(9):1267-75.
10. Winter C. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(7):1721-7.
11. Briana D. Role of visfatin, insulin like growth factor-1 and insulin in fetal growth. *J Perinat Med* 2007;35:326-9.
12. Constan D. Pharmacological management of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(Supl-2):S206-S208.
13. Desoye G. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S120-S126.
14. Di Cianni G. Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. What is in between? *Diabetes Care* 2007;30(7):1783-8.
15. Rowan JA. A trial in progress: gestational diabetes treatment with metformin compared with insulin (the metformin in gestational diabetes (MiG) trial). *Diabetes Care* 2007;(supl-2):S214-S219.
16. Kestilä K. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;77:174-9.
17. Barbour LA. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S112-S119.
18. Jovanovic L. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S220-S224.
19. Landon M. The National Institute of child health and human development maternal-fetal medicine unit network randomized clinical trial in progress. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S194-S199.
20. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S246-S250.
21. Hollander M. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obst Gynecol Surv* 2007;62(2):125-36.
22. Hod M. Goals of metabolic management of gestational diabetes. Is it all about the sugar? *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S180-S187.
23. Givert MF. The entero-insular axis and adipose tissue related factors in the prediction of weight gain in humans. *Int J Obesity* 2007;31:231-42.
24. Tran ND. Oral hypoglycemic agents in pregnancy. *Obst Gynecol Surv* 2004;59(6):456-63.
25. Christakis NA. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *NEJM* 2007;357(4):370-9.
26. Brubaker P. Incretin-based therapies: mimetics versus protease inhibitors. *Trends in Endoc Metab* 2007;18(6):240-4.
27. Lefevre P. Talk to me: the embryo dictates gene expression by the endometrium. *Endocrinology* 2007;148(9):170-2.
28. Black RS. Diabetes in pregnancy. *Obst Gynecol* 2003;5:243-8.
29. Watanabe RM. Genetics of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S134-S139.
30. Watanabe RM. Transcription factor 7-like 2 (TCF 7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in mexican americans. *Diabetes* 2007;56(5):1481-5.
31. Kjos SL. Gestational Diabetes Mellitus. *NEJM* 1999;341(23):1749-55.
32. Jung Lee S. Insulin resistance. Link to the compone of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. *Diabetes Care* 2007;30(8):2091-7.
33. Shoelson SE. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116(7):1793-801.
34. Radaelli T. Gestational diabetes induced placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003;52:2951-8.
35. Kadowald T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116(7):1784-92.
36. Buchanan TA. GAT is gestational diabetes? *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S105-S111.
37. Moore TR. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. A critical appraisal. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S209-S213.
38. Hao Yu Y. Adipocyte signaling and lipid homeostasis. Sequelae of insulin resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005;96:1042-52.



Nicolae Constantine Paulescu: el descubrimiento de la insulina y el Premio Nobel de 1923

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

RESUMEN

El descubrimiento de la insulina se atribuye a Banting y Macleod, pero la realidad histórica es otra. Un gran número de investigadores sentaron las bases para el descubrimiento que, por mérito científico, correspondió a Nicolae Constantine Paulescu, al que por diferentes razones no se le otorgó el Premio Nobel. Este artículo tiene como propósito dar a conocer la trayectoria y aportaciones científicas de Paulescu y las circunstancias que le tocaron vivir en relación con el Premio Nobel de Medicina de 1923, por el descubrimiento de la insulina.

Palabras clave: descubrimiento de la insulina, Paulescu, Premio Nobel, pancreína, insulina.

ABSTRACT

Insulin discovery has been always related with Banting and Macleod, but the historic true is another. A huge number of researchers set the bases for the discovery that by scientific merit corresponded to rumanian professor Nicolae Constantine Paulescu, whom, for different reasons was denied the Nobel Prize. The objective of this paper is to recognize the life achievements and scientific contributions of doctor Paulescu and the circumstances that he experienced in relation to the Medicine Nobel Prize of 1923 by the insulin discovery.

Key words: insulin discovery, Paulescu, Nobel Prize, pancrein, insulin.

*Nada es verdad, nada es mentira,
todo depende del color del cristal con que se mira.*
Proverbio popular

El Premio Nobel de Medicina otorgado a Banting y Macleod por el descubrimiento de la insulina ha sido uno de los más cuestionados a lo largo de la historia debido a que la nominación se hizo un año después de la publicación original, por dejar fuera de ésta a colaboradores tan cercanos como Best y Collip, a la parcialización de las nominaciones y a la exclu-

sión, por los nominadores y el Comité Nobel, de Nicolae Constantine Paulescu, cuyas investigaciones relacionadas con el descubrimiento de la insulina y su aplicación para el tratamiento de la diabetes mellitus aparecieron y se publicaron antes que los trabajos de investigación de Banting y Macleod.

Este artículo tiene como propósito revisar el marco histórico relacionado con el Premio Nobel de Medicina de 1923, dar a conocer el trabajo y trascendencia de Nicolae Constantine Paulescu en el descubrimiento de la insulina y la injusticia que se cometió al no hacerlo merecedor, en su tiempo, del galardón que por méritos propios le correspondía.¹

LO QUE SIEMPRE NOS HAN CONTADO DEL PREMIO NOBEL DE FISIOLÓGÍA Y MEDICINA DE 1923

En 1921, Banting interesó a Macleod, profesor de fisiología en Toronto y experto en el metabolismo de los azúcares, para participar en el desarrollo del protocolo

* Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía. Profesor Titular de Posgrado de medicina del enfermo en estado crítico. Jefe de la unidad de terapia intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

** Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, Colonia Toriello Guerra, CP 14050, México, DF
seconcapcma@mail.medinet.net.mx
Recibido: octubre, 2007. Aceptado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Carrillo ER, Carrillo CJR, Carrillo CLD. Nicolae Constantine Paulescu: el descubrimiento de la insulina y el Premio Nobel de 1923. Med Int Mex 2008;24(2):157-64.
La versión completa de este artículo también está disponible en:
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

para la obtención del principio antidiabético del páncreas. Charles H. Best, estudiante de medicina, se incorporó al equipo por su experiencia y conocimiento en los métodos de medición de la glucosa y otros compuestos en la sangre. En diciembre de 1921 Macleod invitó al bioquímico James Collip al grupo de trabajo con la finalidad de purificar el principio activo del extracto pancreático.

La descripción de la preparación del extracto a partir del páncreas atrofiado por ligadura del conducto pancreático y su aplicación en animales pancreatectomizados se publicó en el *Journal Laboratory Clinical Medicine*, en 1922, con el título de: “The internal secretion of pancreas”, al que siguió otro trabajo publicado en el mismo año en el *Canadian Medical Association Journal* con el título de: “Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus”. A la sustancia obtenida le denominaron “Isletina” para, posteriormente, cambiar el nombre, a sugerencia de Macleod, por el de “insulina”, propuesto en 1909 por Meyer, el cual a pesar de no haber investigado directamente sobre el principio activo del extracto pancreático, intuyó la existencia de una sustancia producida por las células de los islotes de Langerhans, a la que denominó, por su sitio de origen, “insulina”.

Antes de su publicación, los resultados de las investigaciones los presentó Macleod entre el 28 y 30 de diciembre de 1921 en la reunión anual de la Sociedad Americana de Fisiología. Por su parte, Banting y Best presentaron sus experiencias el 14 de noviembre de 1921 en la reunión del University of Physiological Journal Club.^{2,3,4}

En 1923, la comisión del Instituto Karolinska, encargada de elegir al ganador del premio Nobel de Fisiología y Medicina y por nominación de los doctores GW Crile (Cleveland), FG Benedict (Boston), Augusto Krogh (Dinamarca) y GN Stuart (Cleveland), otorgó a Frederick Grant Banting y John JR Macleod el galardón por “el descubrimiento” de la insulina. Charles Best y James Collip, colaboradores de Banting y Macleod, no fueron nominados a pesar de su decisiva y activa participación en los trabajos de investigación. En reconocimiento a su colaboración, Banting compartió el premio con Best y Macleod con Collip.^{5,6}

LA NOMINACIÓN

Augusto Krogh, ganador del Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1920 por su trabajo sobre “El mecanismo

regulador de los capilares”, con fama de genio y de gran prestigio como investigador, al estar en viaje de estudios como invitado en Estados Unidos en 1922 y durante una comida con Elliot P. Joslin, un afamado diabetólogo estadounidense, se enteró que la insulina había sido descubierta y purificada en Toronto, hecho de relevancia para Krogh pues su esposa, Marie Krogh, era diabética desde 1921. Por este motivo, Augusto y Marie Krogh extendieron su estancia en Estados Unidos y fueron huéspedes de Macleod entre el 23 y 25 de noviembre de 1922. Este hecho, seguramente, influyó de manera determinante en la decisión de Krogh para nominar a Banting y a Macleod al Premio Nobel. En su propuesta, Krogh escribió: “Con la información que he obtenido personalmente en Toronto y que emerge de los trabajos publicados, se puede concluir que el crédito de la idea que llevó a este descubrimiento, sin duda es para Banting, quien es un joven y muy talentoso hombre. Sin embargo, él no habría podido llevar a cabo todas las investigaciones, sin haber tenido la supervisión del profesor Macleod desde el inicio y durante ellas.”⁷

El comité evaluador del trabajo científico de Banting y Macleod estuvo integrado por dos afamados miembros del comité Nobel, el profesor de química y farmacia John Sjöquist y el profesor de medicina interna Hans Christian Jacobaeus. El profesor Sjöquist llegó a la misma conclusión que Krogh, que el premio debería dividirse entre Banting y Macleod, pero Jacobaeus tuvo sus dudas y fue para él más difícil de decidirse, por lo que escribió: “El Dr. Banting, quien indudablemente fue el primero en tener la idea y llevar a cabo las investigaciones, debería ser el que reciba en primer lugar el premio. Por otro lado, es difícil evaluar la contribución de Macleod. Él es el jefe del departamento en Toronto, ha realizado algunas investigaciones sobre el azúcar de la sangre. Banting llegó con la idea, se la presentó a Macleod y purificó la insulina bajo la supervisión de éste. Me han dicho que es muy probable que el descubrimiento nunca se hubiese llevado a cabo si Macleod no hubiera ayudado y guiado a Banting, por lo menos no tan pronto como se hizo. Se ha dicho también que los experimentos de Banting no hubieran sido exitosos sin las correcciones de Macleod”.^{7,8}

En el discurso dictado el 10 de diciembre de 1923, por Sjöquist, miembro del comité Nobel, durante la entrega del premio en el área de Fisiología y Medicina, al que no acudieron Banting ni Macleod, entre otras cosas dijo: “Además de esto me gustaría mencionar a Zuelzer,

quien en 1908 produjo un extracto que indudablemente era efectivo, pero que tenía algunos efectos adversos y por consecuencia no pudo ser utilizado como una gran herramienta terapéutica. Y también a Forschbach, Scout, Murlin, Kleiner, Paulescu y muchos otros...⁹

Es obvio que en las nominaciones no se incluyó ni tomó en cuenta a otros investigadores que mucho antes que Banting y su grupo de trabajo obtuvieron con éxito el extracto pancreático activo y lo emplearon en perros pancreatectomizados con diabetes mellitus y aún en humanos, a pesar de haber sido publicados los resultados de estas investigaciones.

ANTECEDENTES

En relación con los “muchos otros” a los que se refería Sjöquist en su discurso y que fueron grandes investigadores y precursores del descubrimiento de la insulina podemos decir:

Con base en el conocimiento generado en el siglo XVIII por Heidenhain, Mering, Minkowski (relación entre páncreas y diabetes), Lancereaux (descripción de la diabetes pancreática o magra), Langerhans (descripción de islotes pancreáticos), Laguesse (que acuñó el término de islotes de Langerhans), Brown-Séguard, Lepine y Eugene Opie (describieron que la diabetes mellitus era causada por la destrucción de los islotes de Langerhans), se estableció la correlación entre páncreas-islotes de Langerhans-diabetes mellitus, con lo que se inició una nueva era encaminada a la obtención del extracto pancreático para el control de la diabetes mellitus. Algunos intentaron el empleo de extractos pancreáticos por vía oral sin resultados positivos. Minkowski tuvo éxito al tratar a un perro diabético con injerto subcutáneo de cola de páncreas, experimento fundamental para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.¹⁰

En 1893 WH White del Guy Hospital de Londres describió un tratamiento para la diabetes a base de soya y 60 gramos al día de páncreas crudo de oveja, alternado con la administración subcutánea de extracto de páncreas. Con esta medida observó descenso de la glucosuria y aumento de peso en algunos pacientes. El extracto subcutáneo de páncreas se asociaba con: eritema, fiebre y dolor de garganta, motivo por el cual el programa fue suspendido. En 1898 Blumenthal intentó el aislamiento del principio activo pancreático mediante expresión y eliminación

proteica por etanol. Su empleo en forma de inyecciones en animales y en pacientes diabéticos se asociaba con descenso de la glucosuria. Leonidas Sobolev, en 1899, y como parte de su tesis doctoral, enunció que los islotes de Langerhans son una estructura anatómica funcionalmente independiente que controla el metabolismo de los hidratos de carbono. Este concepto inició de una manera formal y racional “la organoterapia de la diabetes”. Su trabajo fue publicado en ruso y alemán.

Chassovnikov describió, de acuerdo con las características de tinción de las células de los islotes las células A y B, que los islotes eran órganos de secreción interna y reguladores del metabolismo de los hidratos de carbono.

Eugene Glay, maestro de fisiología en el Colegio Francés de Medicina, utilizó de manera exitosa un extracto pancreático con propiedades hipoglucemiantes en animales pancreatectomizados y normales. De manera insólita no publicó sus hallazgos sino que los guardó en un sobre sellado sin fecha de apertura, ordenando que fuera guardado en los archivos de la Sociedad de Biología de París el 20 de febrero de 1905. En su comunicación describió de una manera clara el método de preparación de un extracto pancreático previamente reducido a su parte endocrina al que llamó “Harmozone Pancreatica”. Años después (1922) explicó que el motivo que lo llevó a esta decisión fue carecer de recursos materiales para continuar con su investigación.¹⁰⁻¹⁴

Georg L. Zuelzer inició, en 1903, en su clínica de Berlín, una serie de experimentos para preparar extractos de páncreas obtenidos de pequeñas y grandes especies. En 1908 administró, por vía endovenosa, a perros pancreatectomizados el extracto purificado con el que se consiguió el control de la glucemia y la glucosuria. Posteriormente, decidió emplear el extracto en pacientes diabéticos. Por la poca cantidad con la que disponía sólo trató a ocho enfermos. Con la finalidad de purificar más el extracto en 1912 firmó un convenio con el laboratorio Hoechst, con el que éste adquiriría la patente pagándole 6000 marcos. Por dificultades técnicas se rescindió el contrato. Posteriormente, Zuelzer se asoció con Hoffmann la Roche, quien le dio asesoramiento con el químico Camile Reuter. Se obtuvo un extracto pancreático puro y muy activo del cual se planeó en 1914 y por indicaciones de M. Guggenheim, su preparación a gran escala. Al producto obtenido se le llamó “Acomatol”. Desgraciadamente, el proyecto no pudo continuar por el estallido de la primera Guerra

Mundial. Zuelzer, a pesar de haber obtenido el principio activo, siempre lo consideró como extracto pancreático y no como una sustancia independiente que mediara los efectos hipoglucemiantes. No obstante, en 1923 publicó un resumen de todos sus trabajos y resultados pues consideraba que tenía la prioridad en el descubrimiento de la insulina.¹⁵⁻¹⁸

NICOLAE PAULESCU Y LA PANCREÍNA

Nicolae Constantine Paulescu, médico, profesor y fisiólogo nació en Bucarest, el 30 de octubre de 1869 (figura 1). Desde temprana edad mostró gran interés en el estudio, aprendió y dominó el francés, latín y griego. Leyó los trabajos clásicos de la literatura latina y griega en su lengua original. Mostró también un talento particular por el dibujo y la música. En el otoño de 1888 viajó a París, donde estudió medicina y se graduó en 1897, con el título de “Doctor en Medicina”. En ese mismo año ganó el grado de cirujano general en el Hospital de Nuestra Señora del Perpetuo Socorro. Se interesó en ese tiempo por las glándulas de secreción interna e investigó, junto con Lancereaux, las alteraciones del páncreas en la diabetes. Además, realizó trabajos relacionados con las glándulas: tiroides, suprarrenal y el bazo. Se destacó por su técnica original de hipofisectomía, por lo que Harvey Cushing elogió sus contribuciones y las incluyó en sus procedimientos.¹⁹⁻²²

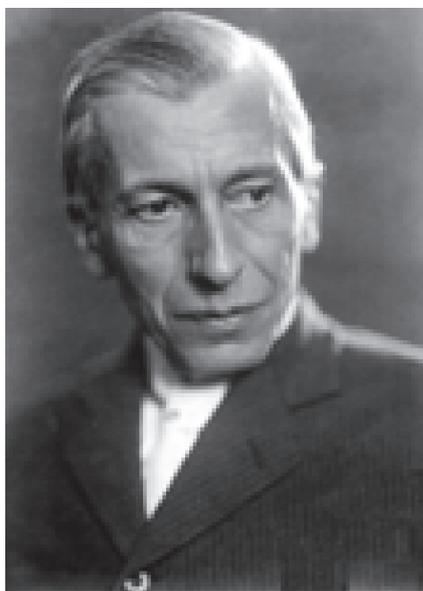


Figura 1. Dr. Nicolae Constantine Paulescu (1869-1931).

En 1900 regresó a Bucarest para ocupar la cátedra de Fisiología en la Facultad de Medicina de Bucarest y de Medicina Clínica en el Hospital San Vicente de Paul, en las que se mantuvo hasta su muerte en 1931. Desde su llegada a Bucarest retomó las investigaciones que había iniciado con el profesor Dastre en París sobre la sustancia activa de la secreción interna del páncreas con el fin de aislarla y estudiarla. En 1908 conoció los resultados obtenidos por Zuelzer y en 1916 logró obtener un extracto pancreático que, inyectado a perros diabéticos, disminuía rápidamente la hiperglucemia y la glucosuria. Suspendió sus investigaciones debido al estallido de la primera Guerra Mundial y a la ocupación de Bucarest por los alemanes. Reinició sus investigaciones sobre la diabetes y el extracto pancreático en 1919 y presentó los resultados de sus investigaciones en las Reuniones Rumanas de Ciencias el 21 de abril, 19 de mayo, 9 y 23 de junio de 1921, las cuales fueron publicadas en *Comptes Rendis* (Hebdomadaire) de la Sociedad de Biología, el 23 de julio de 1921 con el título de “Action de l’*extrait pancreatique injecté dans le sang chez un animal diabetiqué*” a la que le sigue el trabajo titulado “*Recherche sur le rôle du páncreas dans l’assimilation nutritive*”. Las conclusiones fundamentales de estos trabajos fueron:^{23,24,25}

1. Si en un animal diabético por ablación del páncreas se inyecta en la vena yugular extracto pancreático, se comprueba:
 - a. Disminución y aún supresión pasajera de la hiperglucemia y también disminución y supresión pasajera de la glucosuria.
 - b. Disminución considerable de la urea sanguínea así como de la urea urinaria.
 - c. Disminución notable de la cetonemia y cetonuria.
2. El efecto del extracto pancreático sobre la glucemia y sobre la glucosuria varía con el lapso transcurrido desde la inyección. Comienza inmediatamente después de la misma, alcanza el máximo al cabo de dos horas y se prolonga durante doce horas.

Paulescu denominó al extracto purificado del páncreas con actividad antidiabética “pancreína” y se dio a la tarea de intentar su indicación en la diabetes humana por vía subcutánea, de una manera similar a la que había ensayado con éxito en animales. Perfeccionó el método de purificación

y logró la obtención de la “pancreína” en forma de polvo soluble para su inyección subcutánea. Para la preparación a escala industrial y con fines de empleo en la clínica, obtuvo del Ministerio de Industria y Comercio de Rumania la patente de invención No. 6254 el 10 de abril de 1922, en relación con la “pancreína” y su fabricación. Después de obtener la patente publicó los principios de su método en el artículo titulado “Quelque reactions chimi-ques et phyques appliqués a l’extract aqueux du pancreas pour le barrasser des substances proteiques en exces”.^{26,27}

LA REALIDAD HISTÓRICA

Los trabajos de Paulescu relacionados con la “pancreína” se publicaron entre abril y agosto de 1921. De éstos, el precursor en el descubrimiento de la insulina se recibió para su publicación en *Archives Internationales de Physiologie of Liege* el 22 de junio de 1921 y se publicó el 31 de agosto de 1921. Varios meses después, el 31 de diciembre de 1921, Banting dio a conocer sus hallazgos, publicándolos en febrero de 1922 en el *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* (seis meses después de la publicación de Paulescu), motivo por el cual el mérito científico del descubrimiento de la insulina es para Paulescu, pero las razones por las cuales no fue reconocido por el comité Nobel al momento de otorgar el Premio en 1923, no se conocen con certeza. Sin embargo, con base en la documentación científica e histórica pueden hacerse las siguientes consideraciones:

1. Paulescu mantenía un estrecho contacto e intercambio científico con Francia. La mayor parte de sus publicaciones eran en francés y en revistas rumanas, belgas o francesas. En tiempos de la posguerra y siendo los triunfadores estadounidenses e ingleses la ciencia que se difundía y leía era básicamente en inglés y por autores sajones. Esto pudo haber sido una gran limitante para la difusión y lectura de las investigaciones de Paulescu, lo que obviamente limitó su nominación al premio Nobel si tomamos en cuenta que la nominación de Banting y Macleod fue hecha fundamentalmente por médicos estadounidenses.
2. La influencia de Krogh en la nominación y en la decisión del comité Nobel fue fundamental y, como se anotó en este texto, Krogh tenía una estrecha relación con Macleod y con Joslin (ignorando completamente los hallazgos y publicaciones de Paulescu). Este hecho puede corroborarse en dos cartas que Krogh envió al profesor Göran Lijestränd que fue secretario del comité Nobel de 1918 a 1960 y que se encuentran en los Archivos de la Real Academia Sueca de Ciencias:^{27,28}
 - Carta de August Krogh a Göran Lijestränd del 20 de enero de 1923. “Como bien leíste en mi discurso, es mi opinión que el descubrimiento de la insulina es de extraordinaria importancia tanto teórica como práctica y no deberá sorprenderte que mande una nominación de que el Premio Nobel sea entregado al Dr. Banting y al profesor Macleod.”
 - Carta de August Krogh a Göran Lijestränd del 4 de febrero de 1924. “Entiendo que el premio dado a Banting y Macleod ignorando a otros colaboradores no ha sido bien visto al otro lado del océano Atlántico y que especialmente Banting está ofendido por el hecho de que Best no fue incluido en el mismo. Sin embargo, estoy convencido de que se tomó la mejor decisión.”
3. La influencia de la prensa estadounidense fue determinante pues dio gran publicidad a los hallazgos del grupo de Toronto. Paulescu sólo era conocido en su Rumania natal y en algunos círculos científicos europeos, fundamentalmente franceses.
4. Además de su trayectoria científica, Paulescu era un nacionalista rumano de extrema derecha, muy criticado en su tiempo por sus puntos de vista políticos, sobre todo antisemíticos y antimasonicos, que publicó en varios artículos, de los que destaca el titulado: “El complot judeo-masónico contra la nación rumana”. Fundó en 1922, con el profesor AC Cuza la liga de la Defensa Nacional Cristiana cuyos principios inspiraron a Condreanu a fundar la Guardia de Hierro. El objetivo principal de la Liga de la Defensa Nacional Cristiana era la eliminación de los judíos de Rumania y adoptaron la swástica como emblema, mucho antes que el partido nazi alemán. Esta posición política influyó en los miembros del comité Nobel, que no lo tomó en cuenta, a pesar de sus investigaciones, concepto que está en estrecha relación con un hecho sucedido en el año 2003. En ese año el Centro Simon Wiesenthal envió una carta de protesta al Ministro de Salud francés y al embajador rumano en París por la ceremonia que se iba a realizar en el Hotel-Dieu

State Hospital, en la que se homenajearía la memoria de Paulescu con la develación de su busto. La parte central de la carta dice: “Si el comité Nobel en 1923 juzgó la integridad completa de sus laureados, Hotel-Dieu en el 2003 debería hacer lo mismo y concluir que la inhumanidad brutal de Paulescu nulifica cualquier mérito científico”. Como resultado de esta protesta se canceló la ceremonia.

La xenofobia de Paulescu pudo haber sido una de las principales limitantes en su reconocimiento científico, aún en la actualidad.^{29,30}

5. Algunos autores han argumentado que el merecimiento del Premio Nobel se relaciona con que el 11 de enero de 1922 Banting y Macleod realizaron la primera aplicación clínica de la insulina en el niño Leonard Thompson, pero no mencionan si tomaron en cuenta que las inyecciones se asociaron con una reacción inmunológica intensa, lo que sólo confirmó lo que Paulescu y Zuelzer habían observado y descrito muchos años antes, hecho que le restó originalidad. En ese momento entró en escena JB Collip, que resolvió el problema con la preparación de un extracto con menor inmunogenicidad, pero que un tiempo después y por desacuerdos con Banting y Macleod regresó a Edmonton, lo que Noble consideró una de las más infortunadas tragedias en los anales de la investigación médica.^{31,32}

Banting conocía los trabajos de Paulescu, pero no por ello les “dio” la importancia debida al citarlos, además de modificar los resultados de manera deshonesto y con falta de toda ética científica. En el trabajo toral de Banting y Best “La secreción interna del páncreas”, en las páginas 252 a 253 escriben textualmente: “Paulescu demostró el efecto reductor del extracto pancreático completo en las concentraciones de azúcar, urea y cuerpos cetónicos en la sangre y orina de los animales diabéticos. Él propone que las inyecciones en las venas periféricas no producen efecto alguno y sus experimentos muestran que la segunda inyección no produce un efecto tan marcado como el primero...”. La segunda frase, como es obvio en el texto, contradice a la primera, además de que tergiversan y no incluyen todas las conclusiones de Paulescu, incluida la referente a la “pancreína”, lo que minimizó las grandes contribuciones de Paulescu y desvió la atención de los miembros del comité Nobel, quienes seguramente tomaron su deci-

sión basándose en una falsa originalidad del trabajo de Banting, Macleod y Best.^{33,34}

En 1969 el profesor Charles Best, único sobreviviente del grupo original de trabajo respondió a la carta dirigida por el profesor I. Pavel, endocrinólogo y académico de Bucarest, en la que le solicitaba una explicación por el error cometido al citar de manera errónea los trabajos de Paulescu en su primer reporte, de la siguiente manera: “...me apena mucho que haya habido un error en nuestra traducción del artículo del Dr. Paulescu. No puedo recordar, después de todo este tiempo, lo que realmente pasó. Como esto sucedió hace cerca de 50 años no recuerdo si nos basamos en nuestro pobre francés o en una traducción. De todos modos me gustaría decir lo muy apenado que me siento por este desafortunado error y confío en que todos sus esfuerzos por honrar al profesor Paulescu sean exitosos”. Esta declaración esclarece la manipulación a que fueron sometidos los resultados de los trabajos de Paulescu, lo que se confirma en el trabajo del doctor Roif Luft, presidente de la Fundación Internacional de Diabetes y jefe del comité Nobel para la dictaminación del premio en Fisiología y Medicina, titulado “¿Quién descubrió la insulina?...” publicado en 1971: “Está establecido que el descubrimiento temprano hecho por Paulescu fue malinterpretado por Banting y Best por razones que no podemos conocer aún hoy en día... En mi opinión, el premio Nobel, sin duda alguna, debió haber sido compartido entre Paulescu, Banting y Best...”. El profesor Eric Martin, de Génova, escribió en 1971: “Este hecho fue probablemente debido al pobre conocimiento del francés, lo que redujo a nada el mérito del profesor rumano”.¹⁰

Por lo anterior, la Academia de Ciencias de la República Socialista de Rumania, en el cincuentenario del descubrimiento de la insulina, reclamó oficialmente al comité Nobel los derechos de Paulescu en el descubrimiento de la insulina. En respuesta a esto el profesor Tiselius, director del Instituto Nobel, contestó: “He estudiado a fondo la documentación que me envían y la he discutido detenidamente con el profesor von Euler, director de la fundación Nobel. El premio concedido a Macleod y Banting fue muy discutido desde el principio, por haber excluido a Best. En mi opinión, fue Paulescu igualmente merecedor del premio y aunque este investigador no fue propuesto, el comité Nobel de entonces podía muy bien haber esperado un año hasta tener la documentación correcta y enterarse mejor de

lo que hacía. Desgraciadamente esto ya no tiene arreglo y lo único que espero es que en los próximos aniversarios del descubrimiento de la insulina se le rinda a Paulescu el homenaje merecido”.¹⁰

Además de los círculos científicos rumanos, una gran cantidad de científicos y especialistas en historia de la medicina se han unido a la causa de Paulescu. Uno de ellos, el inglés Jean Murray (1889-1974), profesor de fisiología en Glasgow, jefe del departamento de enfermedades metabólicas en el Colegio Anderson de Medicina en Glasgow, fundador de la Federación Internacional de Diabetes y vicepresidente en su tiempo de la Asociación Británica de Diabetes, al dedicarse a la historia de la medicina y, en especial, de la diabetes, se asombró al descubrir que Paulescu había publicado sus trabajos sobre la “pancreína” cuando Banting y Best apenas habían iniciado sus investigaciones. Documentó todas las publicaciones de Paulescu y llegó a la misma conclusión que el profesor Tiselius, que se había cometido una tremenda injusticia en el otorgamiento del premio Nobel de 1923. En un artículo publicado en 1971 en el *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*: “Paulescu y el aislamiento de la insulina”, Murray escribió, textualmente:^{35,36}

- Al doctor Paulescu se le ha dado un insuficiente reconocimiento. El distinguido científico rumano, cuando el equipo de Toronto estaba iniciando su investigación, ya había extraído exitosamente del páncreas la hormona antidiabética y había probado su eficacia en reducir la hiperglucemia en perros diabéticos.
- Se ha creído, comúnmente, que Banting y Best fueron los primeros en aislar la insulina. Ellos han sido denominados como “sus descubridores”. Su trabajo, sin embargo, no es más que una confirmación de los hallazgos y publicaciones de Paulescu.
- Puesto que todas las circunstancias fueron revisadas, parece irónico que Paulescu, con toda su experiencia, esté en peligro del olvido, mientras que el joven e inexperienced Banting es recordado como el único descubridor de la insulina.

Además de Murray, otros autores como Pavel, Martin, Luft y Rodríguez Miñón concluyen lo mismo. El profesor Manuel Serrano Ríos, en el prólogo del libro *Anecdotario del descubrimiento de la insulina*, cita textualmente: “La grandeza y la miseria que rodeó al descubrimiento de la insulina” al referirse a la injusticia cometida al doctor Paulescu. En el tratado de diabetología del profesor De-

rot, miembro de la Academia de Medicina de Francia, en el capítulo de insulina y al referirse a su descubrimiento escribe: “Paulescu primero y después Banting”. El profesor Luis Felipe Pallardo, presidente en 1971 de la Sociedad Española de Diabetes, durante la XIII Sesión Científica de la Real Academia de Medicina, dijo: “... este trascendental paso de la investigación se ha atribuido a Banting y Best, pero la prioridad del hallazgo es del científico rumano Paulescu, quien lo dio a la publicidad en los *Archivos Internacionales de Fisiología* en Francia, el 31 de agosto de 1921, mientras que la comunicación de los autores estadounidenses es de ocho meses más tarde.” Casimir Funk escribió: “En 1920 y 1921 el profesor Paulescu de Rumania y los doctores Banting y Best, de la Universidad de Toronto, probaron, de manera decisiva, que el páncreas y, en particular, los islotes de Langhergans, contienen una sustancia antidiabética que ha recibido el nombre de insulina. El trabajo original de Paulescu, publicado 10 meses antes que el de los canadienses, inspiró a Banting para el desarrollo de sus investigaciones.”¹⁰

Por lo anterior, y como ha sido reconocido, para muchos eruditos y estudiosos de la historia de la Medicina, el “verdadero descubridor de la insulina” fue el profesor Paulescu.

EPÍLOGO

El doctor Nicolae C. Paulescu murió en su natal Bucarest el 17 de julio de 1931 y en vísperas de su muerte escribió unas desconsoladas palabras por la injusticia cometida en relación con el otorgamiento del premio Nobel: “Antiguamente yo creía y sostenía que un científico puede trabajar en perfecta seguridad y convencido de que las fechas de sus publicaciones lo protegen contra la injusticia. Yo no estoy dominado por el orgullo y lucho contra ese odioso vicio. Por cierto, sobre la publicación de mi descubrimiento, no tuve la intención de publicidad que podría haber afectado mi modestia, que considero, es la primera cualidad de un científico. Pero no puedo admitir otro odioso vicio, que es la mentira, en otros científicos. Sería desastroso si tales deshonestas muestras tuvieran que ser introducidas en la ciencia, que debe permanecer limpia e inmaculada, como la verdad que ésta representa”.¹⁰

Sin duda, Banting y Mcleod han ganado un lugar en la historia de la medicina, pero el no haberle otorgado a Paulescu el premio Nobel de Medicina por el descubri-

miento de la insulina (su pancreína) fue un acto injusto y deshonesto, pero algo mucho peor, es el olvido y desconocimiento que tienen las generaciones actuales de su persona y sus aportaciones científicas. Independientemente de su ideología y filiación política, Nicolae Constantine Paulescu fue un gran médico, profesor e investigador cuyas contribuciones científicas, de las que destaca el descubrimiento de la insulina, lo colocan entre los grandes del siglo XX.

REFERENCIAS

1. Lestradet H. The discovery of insulin. *Bull Acad Natl Med* 1996;180:437-45.
2. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922;7:251-66.
3. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes. *Can Med Assoc J* 1922;12:141-46.
4. Banting FG, Best CH, Macleod J. The internal secretion of pancreas. *Am J Physiol* 1922;59:479.
5. Allen FN. The discovery of insulin. *N Engl J Med* 1977;297:283-84.
6. The Nobel Prize in Physiology or Medicina 1923. www.nobel-prize.org
7. Saanjevi CB. One hundred years of Nobel Prize and diabetes. *Diabetologia* 2001;44:37-38.
8. Lindsten J. Schack August Stenberg Krogh – A versatile genius. Nobel e-Museum, 2001. www.nobelprize.org.
9. www.nobel.se/medicine/laureates/1923/press.html
10. Salama IB. Historia de la insulina. Sus precursores y sus descubridores. *Boletín Hemorreologia* 4/2002 Pista: Bolet-1 Historia de la insulina.
11. White WH. On the treatment of diabetes mellitus by feeding on raw pancreas and by the subcutaneous injection of liquor pancreaticus. *Br Med J* 1893;1:452-53.
12. Sobolev LV. Die Bedeutung der langerhansschen Inseln. *Arch f Path Anat* 1902;168:91-92.
13. Chassovnikov SG. Die Bedeutung der langerhansschen Inseln. *Arch mikrosk Anat u Entw Gesch* 1908;67:758.
14. Gley E. Action des extraits de pancreas sclerosé sur des chiens diabétiques (par extirpation du pancreas). *C R Soc Biol T 87, seance du Décembre, 1922.*
15. Murray I. The search for insulin. *Scot Med J* 1969;14:286-93.
16. Magyar I. The fifty years old insulin. *Therapia hungarica* 1971;19:129-33.
17. Leickert KH. Insulin-Vorläufer: e in historiches. *Abrisz Arzneimittel Forcsh* 1975; 25:439-41.
18. Zuelzer GL. Uber Acomatol, das deutsche insulin. *Medizinische Klin* 1923; 19:1551-52.
19. Pavel L, Sdrobici D. N Paulescu, discoverer or insulin. 50th anniversary of the discovery of the hormone. *Med Interna* 1972;24:1285-94.
20. Haulica I. Professor Nicolae C. Paulescu. The true discoverer of insulin. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2001;10:602-5.
21. Ionescu-Tirgoviste C. N. C. Paulescu: the beginning and the end of a journey which lasted 75 years. *Rom J Intern Med* 1996;34:3-12.
22. Teichman SL, Aldea PA. Nicolas Constantin Paulescu (1869-1931) discovered insulin before Banting and Best and inspired Harvey Curshing's work on the pituitary gland. *Physiologie* 1985;22:121-34.
23. Paulescu NC. Action de l'extract pancreatique injecté un animal diabetique. *C R des Séances de la Societé de Biologie* 1921;85:555-58.
24. Paulescu NC. Recherche sur de rôle du pancreas dans l'assimilation nutritive. *Arch inter Phyciol* 1921;17:85-109.
25. Pavel L. The 50 anniversary of the discovery of insulin. *Le diabetes* 1970; 18:172.
26. Paulescu NC. Quelque reactions chimiques et phyques apliqués a l'extrait aqueux du pancreas pour le barrasser des substances proteiques en exces. *Arch Inter Physiol* 1923;21:1.
27. Lindsten J. August Krogh and the Nobel Prize to Banting and Macleod. www.nobelprize.org.
28. Bliss M. The Discovery of Insulin. In: McClelland and Stewart. Toronto: University of Toronto Press, 2000.
29. Simon Wiesenthal Center. SWC to french health minister and Romanian ambassador: "Cancel Paris antisemitic hatemonger". *Press Informati* August 2003.
30. www.wiesenthal.com/social/press/pr_item.cfm?ItemID=8104 Paulescu.
31. Murray I. Insulin: Credit for its isolation. *Br Med J* 1969;2:651.
32. Noble RL. Memories of James Bertram Collip. *Can Med Ass J* 1965; 93:1356-64.
33. Teishman SL, Aldea PA. The otherside of the insulin story: Paulescu's contribution. *NY State J Med* 1984;84:312-16.
34. Dumitrascu DL, Shampo MA, Kyle RA. Romanian physician contributes to the control of diabetes. *Mayo Clin Proc* 1996;71:522.
35. Murray I. Paulescu and the isolation of insulin. *J Hist Med alles science* 1971;26:150-57.
36. Murray I. No man and island. *Br Med J* 1971;1:119.

Policondritis recidivante: probable asociación con exposición del cartílago de la columna vertebral por traumatismo. Informe de un caso

Arturo Olvera Acevedo,* Mayra Pérez Pérez,* María del Pilar Cruz Domínguez,** Olga Lidia Vera Lastra***

RESUMEN

La policondritis recidivante es una enfermedad crónica y progresiva de origen autoinmunitario que se distingue por episodios inflamatorios recurrentes y destrucción de estructuras cartilaginosas y del tejido conjuntivo, debido a la coexistencia de complejos circulantes, anticuerpos contra colágeno tipo II, IX y XI junto con HLA DR4. Es una enfermedad rara de la que sólo existen alrededor de 600 casos reportados en la bibliografía internacional, 18 de ellos informados en México. Se desconoce su causa, aunque se ha propuesto un origen autoinmunitario. Aquí se reporta el caso de un paciente masculino de 53 años de edad.

Palabras clave: Policondritis recidivante, manifestaciones clínicas, tratamiento.

ABSTRACT

Relapsing polychondritis is a chronic and progressive autoimmune disease characterized by recurrent inflammatory attacks and destruction of cartilaginous structures and connective tissue, produced by circulating complexes, antibodies against type II, IX, XI collagen in association with HLA DR4. RP is considered a rare disease with only 600 cases reported in the world literature. In Mexico 18 cases have been reported. The cause is unknown, although an autoimmune mechanism has been proposed.

Key word: relapsing polychondritis, clinical manifestations, treatment.

La policondritis recidivante es una enfermedad crónica de origen autoinmunitario, que se caracteriza por episodios inflamatorios recurrentes, destrucción de estructuras cartilaginosas y del tejido conjuntivo,^{1,2,3} principalmente de las orejas y la nariz. En su patogenia participan inmunocomplejos circulantes, anticuerpos contra colágeno tipo II, IX y XI y se asocia con el antígeno HLA DR4.^{1,3,4} Diversas enfermedades pueden preceder o seguir a la policondritis

recidivante. En 30 a 35% de los casos se ha asociado con enfermedades reumatológicas (poliartritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Behcet, enfermedad mixta del tejido conectivo, vasculitis sistémica y síndrome de Sjögren); endocrinológicas 15% (hipotiroidismo, diabetes mellitus); hematológicas 5-10% (síndromes mielodisplásicos, linfomas);² gastrointestinales (enfermedad inflamatoria intestinal) e infecciosas (VIH).^{3,5,6,7}

Los criterios diagnósticos son: 1) condritis recurrente de ambas aurículas, 2) poliartritis no erosiva, 3) condritis de cartílagos nasales, 4) inflamación de estructuras oculares (conjuntivitis, queratitis, escleritis o uveítis), 5) condritis de las vías respiratorias, incluidos cartílagos laringeos o traqueales, y 6) daño coclear o vestibular (neurosensorial, tinitus o vértigo). El diagnóstico se establece con tres de seis criterios clínicos;^{8,9} o con dos criterios clínicos más la confirmación histológica por biopsia del cartílago; o por la participación de dos o más localizaciones anatómicas separadas con reacción positiva a esteroides o dapsona.

Desde el punto de vista histológico se observa pérdida focal o difusa de la basofilia, por ausencia de proteoglicanos en la matriz cartilaginosa e infiltrado mononuclear o polimorfonuclear en las formas agudas.¹⁰ En estadios más

* Médico residente del cuarto año de Medicina Interna.

** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

*** Jefa del servicio de Medicina Interna.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México.

Correspondencia: Dr. Arturo Olvera A. Servicio de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza. Calzada Vallejo y Jacarandas s/n, colonia La Raza, CP 02990, México, DF.

Recibido: octubre, 2007. Aceptado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Olvera AA, Pérez PM, Cruz DMP, Vera LOL. Policondritis recidivante: probable asociación con exposición del cartílago de la columna vertebral por traumatismo. Informe de un caso. Med Int Mex 2008;24(2):165-71.

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

avanzados se aprecian fisuras lagunares y sustitución de condrocitos por tejido de granulación y, luego, por fibrosis y zonas de calcificación focal.^{8,11}

En estudios de inmunofluorescencia se han encontrado inmunoglobulinas y depósitos de complemento C3 a lo largo de la unión condrofibrosa y en la pared de los vasos pericondrales.¹²

El número de casos reportados en la bibliografía se estima en 600, aproximadamente.¹³ En México se han informado 18 casos.^{1,3,13,14}

COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 53 años de edad, originario de la Ciudad de México. Tabaquismo positivo desde los 18 hasta los 32 años de edad, a razón de 90 cajetillas al año. Carga genética para diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía isquémica por rama materna y hepatocarcinoma por rama paterna. Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 a los 42 años de edad, en control con 850 mg de metformina por vía oral cada 12 h más 5 mg de glibenclamida por vía oral cada 8 h.

A los 47 años de edad sufrió una fractura en la quinta falange derecha y en la columna cervical (C5, C6 y C7) por accidente automovilístico. Durante el episodio agudo tuvo cuadriparesia aguda que ameritó tratamiento quirúrgico en la columna cervical para colocarle una prótesis de titanio (figura 1).

El padecimiento se inició en agosto de 2006, con crisis convulsivas parciales simples, hiperemia conjuntival bila-

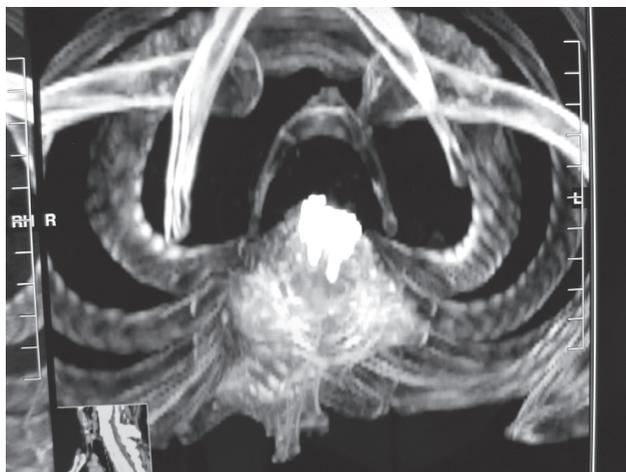


Figura 1. Reconstrucción de resonancia magnética del esqueleto torácico en la que se aprecia la prótesis cervical de titanio.

teral, disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo, cefalea hemisférica derecha, punzante, de moderada intensidad, e hipertensión arterial detectada por primera vez, por lo cual inició tratamiento con 100 mg de difenhidantoína por vía oral cada 12 h, 5 gotas de haloperidol por vía oral cada 24 h y 5 mg de enalapril por vía oral cada 24 h. Una semana después advirtió aumento de volumen, dolor y cambio de coloración en ambos pabellones auriculares, disfonía, faringodinia e hipoacusia. Estos datos clínicos fueron tratados en múltiples ocasiones como cuadro infeccioso mixto auricular y ocular con antiinflamatorios no esteroides y antimicrobianos, sin mostrar mejoría.

Dos meses después de evolución de los síntomas se identificó uveítis y epiescleritis como causa de la hiperemia conjuntival y disminución de la agudeza visual, por lo que se inició su estudio con sospecha de policondritis recidivante (figura 2).

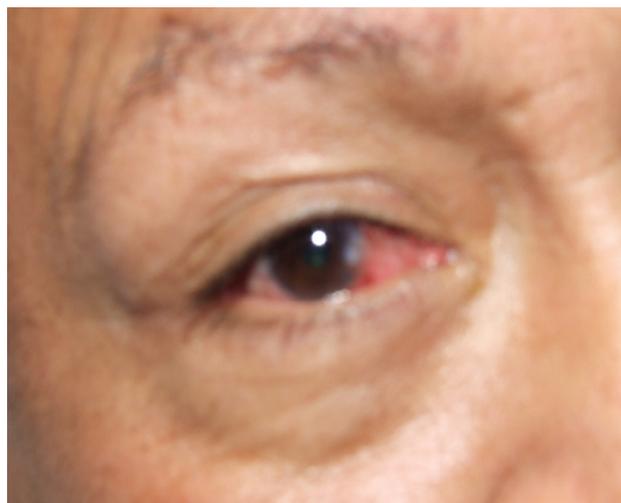


Figura 2. Epiescleritis en un paciente con policondritis recidivante.

A la exploración física, los pabellones auriculares se encontraron eritematosos, flácidos y con deformidad en la región del hélix (figura 3), sin alteraciones del conducto auditivo externo ni en el equilibrio. La tráquea se palpaba central y desplazable, sin deformidades. La entrada y salida de aire se auscultó adecuada. El área precordial carecía de alteraciones, y la pulmonar sin estertores o datos de broncoespasmo. En el abdomen no se advirtieron alteraciones patológicas. Las extremidades no tenían edema ni señales de artritis. La fuerza muscular fue de 4/5 en ambas extremidades izquierdas y con reflejos de estiramiento muscular exaltados.

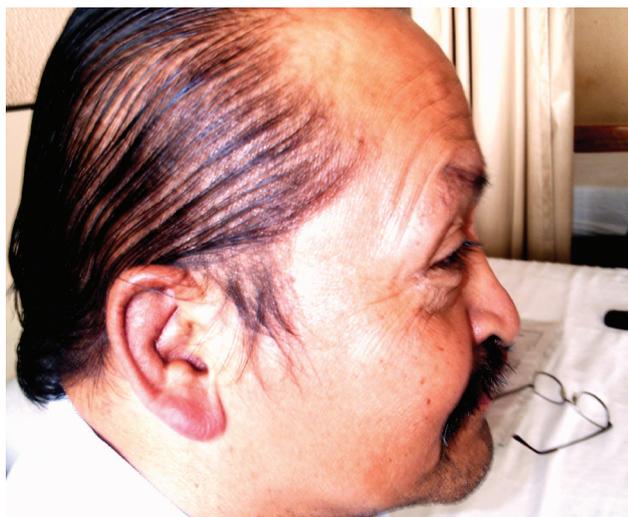


Figura 3. Inflamación del pabellón auricular en un paciente con policondritis recidivante.

Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina 13.6 mg/dL, 8,500 leucocitos, plaquetas 287,000/ μ L, tiempo de protrombina 12.0 segundos, 96%, tiempo de tromboplastina parcial activada 24.0, glucosa 71 mg/dL, creatinina 0.85 mg/dL, BUN 14.9 mg/dL, sodio 139 mEq/L, potasio 3.7 mEq/L, colesterol total 176 mg/dL, proteínas totales 6.1 g/dL, albúmina 3.4 g/dL, alanino transferasa 11 UI/L, aspartato transferasa 22 UI/L, fosfatasa alcalina 67 UI/L, lactato deshidrogenasa 171 UI/L, bilirrubina total 0.21 mg/dL, calcio 8.5 mg/dL, fósforo 4.3 mg/dL, magnesio 2.0 mg/dL, depuración de creatinina en orina de 24 horas 77.55 mL/min, con albúmina menor de 0.02 g/dL, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticitoplásmicos del neutrófilo (ANCA) negativos. El complemento y las inmunoglobulinas en valores normales.

El tratamiento se inició con prednisona oftálmica y prednisona oral a 1 mg/kg y azatioprina 2 mg/kg peso, con lo que el paciente tuvo mejoría clínica en dos semanas, manifestada por disminución del eritema auricular y conjuntival y retorno de la agudeza visual previa, sin señales de uveítis.

El estudio de audiometría detectó hipoacusia derecha, de superficial a media sensorial selectiva, en tonos agudos e hipoacusia izquierda de superficial a severa sensorial selectiva en tonos agudos (logoaudiometría de tipo sensorial). En la ecocardiografía se encontró insuficiencia mitral leve, insuficiencia tricuspídea leve, y derrame pericárdico de 100 mL, sin afectación mecánica ni hemodinámica. La contractilidad se conservó con FEV₁ en 75%.

En la tomografía de tórax sólo se detectó engrosamiento leve de la pared traqueal, sin cambios morfológicos en los cartílagos traqueales y conservando su diámetro traqueobronquial. Las pruebas de función respiratoria detectaron: VEF₁ 82%, CVF 82%, PEF 25-75, 69%, saturación 94%.

La resonancia magnética nuclear de cráneo mostró un infarto frotal derecho. Y la de la columna torácica la prótesis cervical de titanio (figura 1). El electroencefalograma se reportó sin ondas anormales. Durante la toma de la biopsia del cartílago auricular se notó el pericondrio muy engrosado y el cartílago reblandecido; el análisis histológico fue compatible con policondritis en fase subaguda (figura 4).

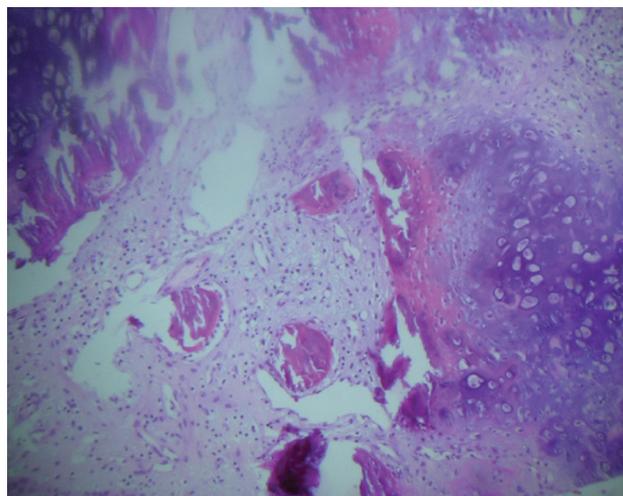


Figura 4. Biopsia de cartílago de un paciente con policondritis recidivante. Pérdida difusa de la basofilia, fisuras lagunares y sustitución de los condrocitos por fibrosis y zonas de calcificación focal (flecha).

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la policondritis recidivante son:^{5,12} 1) condritis auricular (89 a 93%) caracterizada por dolor, edema e hiperemia del pabellón auricular, de inicio subagudo, como se observó en nuestro paciente; 2) artritis (72%) intermitente, migratoria, asimétrica, seronegativa y pocas veces erosiva; 3) condritis nasal (61 a 71%) de la parte distal del septum nasal que causa deformidad característica en silla de montar; 4) lesiones oculares (51 a 60%) de escleritis, epiescleritis, iritis y uveítis.¹ El paciente de este caso tuvo epiescleritis; 5) los síntomas laringotraqueobronquiales (48 a 67%)

fueron: tos, ronquera, sibilancias y disnea. El paciente también tuvo disfonía como manifestación temprana. El colapso de las vías aéreas y la neumonía se relacionan en 10% de la mortalidad en estos pacientes.¹⁵ 6) Los signos audiovestibulares (41 a 51%) se manifiestan con hipoacusia conductiva secundaria a edema del conducto auditivo externo o neurosensorial secundaria a vasculitis de la arteria auditiva interna o alguna de sus ramas.³ El paciente del caso que aquí se reporta padece sordera sensorial; 7) las lesiones dérmicas aparecen en 35% de los casos con úlceras orales y nódulos; 8) los signos cardiovasculares (11 al 56%) no se encuentran hasta después de seis años de las manifestaciones iniciales; representan una de las tres principales causas de discapacidad y muerte en estos pacientes.

La insuficiencia aórtica (10%) y las alteraciones de conducción auriculoventricular (5%) son las más frecuentes (nuestro paciente tuvo insuficiencia mitral y tricuspídea leve y derrame). Otras manifestaciones son secundarias a la vasculitis de vasos de grande y mediano calibre, incluidas la aorta y las arterias coronarias y cerebrales. Está reportada la formación de aneurismas secundarios a infiltración linfocítica con fragmentación de tejido elástico y colágeno en la aorta que condicionan muerte súbita.¹⁶ 9) Las alteraciones neurológicas en los nervios craneales son las más frecuentes (3%); sin embargo, pueden cursar con cefalea, convulsiones, (nuestro paciente también tuvo estas manifestaciones), mielitis transversa, etc.^{3,12} 10) Con menos frecuencia se manifiesta enfermedad renal con microhematuria y elevación de azoados secundaria a glomerulonefritis proliferativa segmentaria.³

La primera alteración histológica que se observa en el cartílago es la pérdida focal o difusa del carácter tintorial basófilo, que indica el agotamiento de proteoglucanos en la matriz del cartílago afectado. Éste contiene infiltrado inflamatorio formado, principalmente, por mononucleares y alguna que otra célula plasmática. En las formas agudas del trastorno puede haber también leucocitos polimorfonucleares.¹⁰ La destrucción del cartílago se inicia en el borde externo y avanza hacia el centro. Se observan fisuras lagunares y desaparición de los condrocitos. El cartílago degenerado es sustituido por tejido de granulación y, luego, por fibrosis y zonas de calcificación focal,^{8,17} como se observó en el caso que aquí se comunica. En estudios de inmunofluorescencia se han encontrado inmunoglobulinas

y depósitos de complemento C3 en la unión condrofibrosa y en la pared de los vasos pericondrales.¹²

De acuerdo con los criterios de policondritis recidivante propuestos por McAdam y colaboradores⁸ y modificado por Damian y Levine⁹, nuestro paciente tuvo tres criterios clínicos: condritis auricular, lesiones oculares de epiescleritis y uveítis, hipoacusia sensorial, más la confirmación histológica por biopsia. Además, tuvo alteraciones neurológicas (crisis convulsivas y hemiparesia) que no se consideran parte de los criterios diagnósticos.

El análisis de sangre a menudo muestra leucocitosis moderada, anemia normocítica normocrómica y eosinofilia 10%.¹⁰ Nuestro paciente no presentó ninguna de las alteraciones bioquímicas o hematológicas de las observadas en algunos pacientes con policondritis recidivante.

Cuando la enfermedad está activa puede haber marcadores de inflamación no específicos, como velocidad de eritrosedimentación globular acelerada y proteína C reactiva.¹² También es posible encontrar complejos inmunitarios circulantes, sobre todo al principio de la enfermedad. La prevalencia de anticuerpos antinucleares en policondritis recidivante se ha informado a títulos bajos (13 y 66%)^{8,18} y a títulos significativos cuando la policondritis recidivante se asocia con enfermedades como: lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Sjögren, entre otras.¹⁷ En algunos pacientes también se encuentran anticuerpos anticitoplásmicos del neutrófilo, ya sea patrón citoplasmático (C-ANCA) o perinucleares (P-ANCA).^{12,18} Estos marcadores fueron negativos en nuestro paciente.

Se ha observado que la inmunización con matrilina 1 (proteína del cartílago de tráquea) es capaz de provocar policondritis recidivante en roedores, a través de la formación de anticuerpos.¹⁹ El cartílago, en general, es uno de los tejidos menos vascularizados del organismo humano y se ha propuesto que la exposición de la matriz proteica cartilaginosa tras un accidente o por punción voluntaria, pueden ser el disparador que facilita la expresión de autoanticuerpos contra colágena.²⁰ Esta asociación se ha encontrado en plazos relativamente cortos (1 a 6 meses); sin embargo, en nuestro paciente el tiempo de exposición del cartílago de la columna fue seis años atrás.

Los anticuerpos anticartílago se encuentran sólo en 30% de los pacientes y se asocian con actividad y mayor gravedad de la enfermedad.²¹ En nuestro paciente es probable que el antecedente de traumatismo grave en

la columna vertebral, con la exposición del cartílago de los discos intervertebrales, haya sido un desencadenante de la policondritis recidivante en este paciente, con la formación de anticuerpos contra la colágena tipo II, que se encuentra en el cartílago.²² Se han descrito casos de policondritis recidivante relacionados con el traumatismo del cartílago auricular posterior a la colocación de *piercing* en la oreja.²³

Los estudios de gabinete de las vías aéreas superiores e inferiores son útiles en el diagnóstico y seguimiento de la policondritis recidivante.²⁴ En la radiografía lateral de cuello, junto con una vista frontal de tórax, el diámetro coronal de la tráquea puede verse disminuido en pacientes con manifestaciones de vías aéreas.²⁵ Con la tomografía computarizada de alta resolución puede demostrarse un ligero engrosamiento de la pared traqueobronquial que estrecha y deforma el lumen de la vía aérea.^{24,26} La tomografía computarizada dinámica espiratoria sirve para identificar malacia que involucra la tráquea y los bronquios principales (reducción de más de 50% del diámetro transversal) y para atrapamiento de aire (falla del parénquima pulmonar al incrementar la atenuación durante la espiración). El aire atrapado puede clasificarse en: lobular, segmentario, lobar, o todo el pulmón. Con la tomografía computarizada inspiratoria puede evaluarse la estenosis traqueal y bronquial (más de 25% de estrechamiento del diámetro luminal comparado con el correspondiente segmento no involucrado), engrosamiento de la pared (>2 mm) y calcificación.²⁷ El estudio tomográfico de nuestro paciente demostró la integridad de las dimensiones y la normalidad de las características de la vía aérea.

La broncoscopia es decisiva para identificar el sitio exacto, la naturaleza y la gravedad de la parte afectada, casi siempre revela inflamación del árbol bronquial y colapso dinámico o estrechamiento de la vía aérea mayor; sin embargo, durante su realización se corre el riesgo de provocar disnea, colapso de la vía aérea, hipoxia, asfixia y muerte.²⁴ En la espirometría, la curva de volumen y la medición de la resistencia de la vía aérea son más sensibles para determinar la gravedad, sitio y naturaleza de la obstrucción de la vía aérea. En estadios tempranos, la obstrucción es variable y la proporción máxima espiratoria e inspiratoria fluye al 50% de la capacidad vital o está disminuida (en la obstrucción intratorácica) o elevada (en la obstrucción extratorácica) y la resistencia es normal. En estadios avan-

zados coexiste la obstrucción por la obstrucción cicatrizal de la vía aérea; por tanto, la proporción máxima espiratoria e inspiratoria fluye al 50% de la capacidad vital o se acerca a uno y las resistencias están elevadas.^{24,28}

Debido a que la policondritis recidivante es una enfermedad rara, los síntomas pueden atribuirse a otras enfermedades y pasar de 1 a 2 años antes de hacerse el diagnóstico.⁸ El diagnóstico diferencial debe hacerse con otitis necrotizante externa debida a *Pseudomonas aeruginosa*, sobre todo en pacientes con inflamación única del pabellón auricular,^{2,12} con el síndrome de Cogan por las alteraciones vestibulares, escleritis, epiescleritis o uveítis, sin afectación del cartílago auricular.²⁹ Son varias las enfermedades que pueden causar lesiones inflamatorias o granulomatosas en la laringe (estenosis subglótica), incluidas la granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, tuberculosis, amiloidosis y artritis reumatoide.^{8,17} El diagnóstico diferencial de la deformidad de nariz en silla de montar incluye a la granulomatosis de Wegener, raramente sífilis o lepra.³

Por ahora no existe un tratamiento estándar para tratar la policondritis recidivante. Se han indicado: esteroides, antiinflamatorios no esteroides, inmunosupresores, dapsona, metotrexato y terapia biológica.^{30,13} Cervera y su grupo describieron un caso de policondritis recidivante aunado a diabetes mellitus, misma que limitó la indicación de esteroides. Se le trató con cloroquina, dapsona y azatioprina pero se suspendieron debido a los efectos adversos e intolerancia gástrica. Posteriormente se le prescribió metotrexato más celecoxib y el paciente permaneció asintomático, sin evidencia clínica de inflamación de los tejidos cartilagosos ni lesiones mucocutáneas.¹³ El metotrexato y la azatioprina se han indicado como medicamentos modificadores de la enfermedad.^{8,12,31}

Nuestro paciente reaccionó favorablemente con 2 mg por kg de peso al día de azatioprina y 1 mg por kg de peso al día de prednisona, con reducción hasta dosis bajas. En la actualidad está en remisión, con un seguimiento de nueve meses.

La ciclofosfamida a dosis de 1-2 mg por kg de peso al día por vía oral o pulsos intravenosos de 0.6 g por m² se indica cuando hay afectación cardiaca, pulmonar o renal.¹²

Por lo que se refiere a la prescripción de corticosteroides, la dosis de 10-20 mg por día se utiliza para condritis nasal o auricular moderada a severa o artritis; sin embargo, se indican dosis de 1 mg por kg de peso al día cuando hay

pérdida neurosensorial del oído, síntomas vestibulares, afectación ocular y respiratoria y complicaciones vasculares y renales.¹⁷

Los pulsos intravenosos de esteroides a dosis de 1g al día durante tres días y nebulizaciones con epinefrina racémica se indican cuando hay obstrucción de la vía aérea consecutiva a traqueostomía electiva o de urgencia, según se requiera.¹²

Los corticoesteroides disminuyen la frecuencia, duración y gravedad de las recidivas, pero no detienen la progresión de la enfermedad en los casos agudos.⁸ Nuestro paciente recibió tratamiento con corticoesteroides y reaccionó favorablemente. Los antiinflamatorios no esteroides pueden prescribirse cuando hay artralgias o artritis leve. La colchicina a dosis de 0.6 mg por día es de utilidad, sobre todo cuando hay condritis auricular. La dapsona a dosis de 50 a 200 mg por día está indicada cuando la enfermedad es leve debido a sus efectos adversos comunes.^{12,32}

El infliximab ha demostrado ser útil, con remisión de la policondritis recidivante; sin embargo, no deben olvidarse los efectos adversos de este medicamento. Otro paciente con policondritis recidivante y diabetes mellitus se trató con infliximab y tuvo septicemia aguda, absceso paraesternal y muerte.³³

El tratamiento con células madre autólogas, después de inmunoblación *in vivo* y pérdida de células mononucleares *ex vivo* en pacientes con policondritis recidivante logró mejoría durante un año en un paciente con resistencia a anticuerpos anti-CD4, ciclofosfamida y altas dosis de esteroides.^{34,35}

El tratamiento quirúrgico de las manifestaciones respiratorias incluye: traqueotomía, *stent* traqueobronquial intraluminal y reconstrucción laringotraqueal.^{24,32} La traqueotomía temprana puede prevenir la muerte en pacientes con estenosis subglótica.³³ El *stent* autoexpandible metálico de la vía aérea puede usarse como tratamiento específico de la vía aérea junto con otras modalidades de tratamiento. Entre las ventajas están: facilidad de colocación, visibilidad en la radiografía, expansibilidad dinámica y mantenimiento de la ventilación, cuando el orificio bronquial es cubierto por el *stent*.²² Las complicaciones generales del *stent* incluyen: migración, formación de tejido de granulación, retención de secreciones, sangrado, ulceración y, excepcionalmente, erosión de la pared traqueobronquial.³⁶

Para el adecuado tratamiento de los pacientes con policondritis recidivante se necesita un equipo

multidisciplinario: médico internista, neumólogo, otorrinolaringólogo, reumatólogo, cirujano torácico y un radiólogo intervencionista.²²

El pronóstico se ha modificado de forma muy importante. En la primera serie de casos reportada hace más de veinte años, la supervivencia global a cuatro años fue apenas del 70%. En fechas más recientes, y quizá debido al mayor conocimiento de la enfermedad y los progresos en su tratamiento, la supervivencia a ocho años es mayor a 98%.³

CONCLUSIONES

El paciente del caso que aquí se reporta tuvo los siguientes criterios diagnósticos para policondritis recidivante: afectación del cartílago auricular (condritis auricular), ocular (epiescleritis), auditiva (hipoacusia sensorial), laringotraqueal (disfonía) y datos histológicos compatibles con policondritis recidivante. Además, cursó con manifestaciones del sistema nervioso central (cefalea) y del corazón (insuficiencia mitral y tricuspídea).

El antecedente de traumatismo en la columna cervical, con exposición del cartílago influyó en el inicio de la policondritis recidivante.

Los corticoesteroides y la azatioprina han demostrado su utilidad en el tratamiento de pacientes con policondritis recidivante, como se observó en el caso del paciente que aquí se comunicó.

REFERENCIAS

1. Tenorio G, Bustos-Hinojosa R, Lino L. Manifestaciones sistémicas y oculares de policondritis recurrente. *Revista Médica del Hospital General de México* 2004;67:189-95.
2. Wright MJ, Bel'eed K, Sellars L, Richmond I. Relapsing polychondritis and myelodysplasia. Case report. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1704-7.
3. Meza J, Remes JM, Montaña A. Policondritis recidivante. Presentación de 5 casos y revisión de la literatura. *Rev Mex Reumatol* 2001;16:309-14.
4. González M, Martínez JF, Fourest L y col. Policondritis recidivante. *Rev Cubana Med* 1999;38:288-91.
5. Francés C, Rassi R, Laporte JL, et al. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. *Medicine* 2001;80:173-79.
6. Yanagi T, Matsumura T, Kamekura R, et al. Relapsing polychondritis and malignant lymphoma. *Arch Dermatol* 2007;143:89-90.
7. Dolev J, Maurer T, Reddy S, et al. Relapsing polychondritis in HIV-infected patients: A report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:1023-25.

8. Mc Adam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis. Prospective study of 23 patients and review of the literature. *Medicine* 1976;55:193-215.
9. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis. *Laryngoscope* 1979;89:929-49.
10. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis, et al. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:384-95.
11. Trentham ED, Le HC. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998;129:114-22.
12. Kent PD, Michet CJ, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:51-61.
13. Cervera H, Torres V. Policondritis recidivante tratada con metotrexato y celecoxib. *Rev Med IMSS* 2005;43:243-45.
14. Lifshitz GA, Ibarra GF, García JL, y col. Policondritis recidivante: informe de siete casos. *Rev Med IMSS* 1986;24:387-92.
15. Segel M, Godfrey S, Berkman N. Relapsing polychondritis: Reversible airway obstruction is not always asthma. *Mayo Clin Proc* 2004;79:407-9.
16. Barretto S, Oliveira G, Michet C, et al. Multiple cardiovascular complications in a patient with relapsing polychondritis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:971-74.
17. Trentham ED, Le HC. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998;129:114-22.
18. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, et al. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol* 2007;24:96-101.
19. Hansson AS, Johannesson M, Svensson L, Nandakumar KS, et al. Relapsing polychondritis, induced in mice with matrilin1, is an antibody- and complement-dependent disease. *Am J Pathol* 2004;164:959-66.
20. Cañas CA. Is mechanical trauma an aetiological factor in relapsing polychondritis? *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 3):1775.
21. Foidart JM, Abe S, Martin GR, Zizic TM, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med*. 1978;299:1203-7.
22. Cremer MA, Rosloniec EF, Kang AH. The cartilage collagens: a review of their structure, organization, and role in the pathogenesis of experimental arthritis in animals and in human rheumatic disease. *J Mol Med* 1998;76:275-88.
23. Serratrice J, Ené N, Granel B, Disdier P, et al. Severe relapsing polychondritis occurring after ear piercing. *J Rheumatol* 2003;30:2716-7.
24. Sarodia B, Dasgupta A, Mehta A. Management of airway manifestations of relapsing polychondritis. Case report and review of literature. *Chest* 1999;116:1669-75.
25. Crockford MP, Ker IH. Relapsing polychondritis. *Clin Radiol* 1988;39:386-90.
26. Eng J, Sabanathan S. Air complications in relapsing polychondritis. *Ann Thorac Surg* 1991;51:686-92.
27. Lee KS, Ernst A, Trentham DE, Lunn W. Relapsing polychondritis: prevalence of expiratory CT airway abnormalities. *Radiology* 2006;240:565-73.
28. Krell WS, Staats BA, Hyatt RE. Pulmonary function in relapsing polychondritis. *Chest* 1982;81:711-17.
29. Grasland A, Hachulla PE, Blétry O, Papo T, Vinceneux P. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology* 2004;43:1007-15.
30. Wilke SW. Methotrexate use in miscellaneous inflammatory diseases. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1997;23:855-82.
31. Aletaha D, Kapral T, Smolen JS. Toxicity profiles of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:482-86.
32. Ridgway HB, Hansotia PL, Schorr WF. Relapsing polychondritis: unusual neurological findings and therapeutic efficacy of dapsone. *Arch Dermatol* 1979;115:43-45.
33. Spraggs PDR, Tostevin PMJ, Howard DJ. Management of laryngotracheobronchial sequelae and complications of relapsing polychondritis. *Laryngoscope* 1997;107:936-41.
34. Rosen O, Thiel A, Massenkiel G, Hiepe F, et al. Autologous stem-cell transplantation in refractory autoimmune diseases alters in vivo immunoablation and ex vivo depletion of mononuclear cells. *Arthritis Res* 2000;2:327-36.
35. Candia L, Márquez J, Espinoza LR. Policondritis recidivante. En: Vera OL, Halabe J, editores. *Vasculitis*. México: Alfil, 2006;pp:351-58.
36. Nesbitt JC, Carrasco H. Expandable stents. *Chest Surg Clin North Am* 1996;6:305-28.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

JEFFREY M. DRAZEN, M.D.
EDITOR-IN-CHIEF
DISTINGUISHED PARKER B. FRANCIS PROFESSOR OF MEDICINE
HARVARD MEDICAL SCHOOL

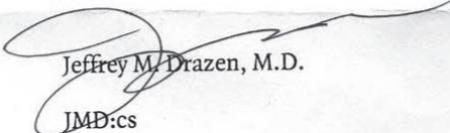
February 19, 2008

Manuel Ramiro-H. M.D.
Editor in Chief
Colegio de Medicina Interna de México
Revista de Medicina Interna de México
Insurgentes sur 569-6° Piso
Col. Nápoles CP 03810
México D.F.
México

Dear Dr. Ramiro-H.:

Thank you for your letter of January 31, 2008. From what you have outlined therein, I think you have taken all the appropriate actions. Please let me know if there is anything I need to do.

Sincerely,


Jeffrey M. Drazen, M.D.

JMD:cs

10 SHATTUCK STREET, BOSTON, MA 02115-6094 USA
617-734-9800 • 1-800-445-8080 • 617-739-9864 FAX • JDRAZEN@NEJM.ORG



Instituto Nacional
de Salud Pública

Centro de Información para Decisiones en Salud Pública

México, D. F., a 27 de febrero de 2008

Dr. Manuel Ramiro H.
Editor de la
Revista de Medicina Interna de México

Estimado Dr. Manuel Ramiro:

En respuesta a su atento comunicado sobre la denuncia de los artículos del Dr. Teodoro Carrada, que previamente ya habían sido publicados en *New England Journal Medicine*, le comento que se trata de una mala conducta científica; en la literatura se cataloga como fraude científico o plagio científico.

Es necesario tratar de establecer mecanismos para evitar estas prácticas, ya que no solo se viola el derecho de autor sino que repercute en el desprestigio de la revista y del autor del plagio.

Lo aconsejable en este caso en particular es notificar el hecho, como ya lo hizo, para que estos artículos no sean considerados para su indización en las bases de datos nacionales e internacionales.

Agradezco su atención y aprovecho la ocasión para enviarle un saludo cordial.

Atentamente.

Dr. César Augusto Macías Chapula
Director del CENIDSP-INSP

7ª CERRADA DE FRAY PEDRO DE GANTE NO. 50
COL. SECCIÓN XVI
TLALPAN, MÉXICO, D. F.
C.P. 14000

TELS. 5487 1004
5655 9352
FAX: 55730009



Dr. Manuel Ramiro H.

En su reciente Carta del Editor,¹ supongo que por errores de imprenta, aparece lo siguiente:

a) "...es copia de un caso clínico aparecido en N Engl J Med 1999;340:869-76, publicado por Scully RE, Marck EJ, McNeely WF y Ebeling SH..."

El caso aparecido en *NEJM* fue publicado por Farmer PE y Graeme-Cook FM, y los editores de los ejercicios clinicopatológicos semanales, de los casos registrados del Hospital General de Massachusetts son: Harris NL, McNeely WF, Shepard jo-Anne, Ebeling SH, Ellender SM y Peters CC.

b) "...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 artículo del *NEJM* citado fue publicado por Rupp ME.

Desgraciadamente el plagio es frecuente, al punto de que existe una página en la red dedicada al literario: <http://www.elplagio.com/Plagio/ENTRADA.htm>

Dado que el autor de los artículos publicados en Med Int Mex 2007;23:256-60 y Med Int Mex 2007;23(5):447-57 reside en la República Mexicana y no en España, es posible que su dirección de correo-e sea: teocamx@yahoo.com y no teocamx@yahoo.com.es

PS: Supongo que una errata menor es: "...por lo que se conforma en usted plena mala intención en la publicación..."

Guillermo Murillo-Godínez
correo-e: gmg@cablecomqro.com.mx

REFERENCIAS

1. Ramiro, HM. Carta del Editor. Med Int Mex 2008;24(1):87.

Estimado Dr. Murillo:

Los artículos a los que nos referimos ambos son los mismos, pusimos como autores a los directores de las secciones y no a los que presentan o discuten los casos, dado que los editores son los que encabezan la publicación en la edición escrita del *New England Journal of Medicine*, con estos datos notificamos a la prestigiada revista americana y nos respondieron con la carta que aparece en esta misma sección.

La dirección electrónica de Yahoo no requiere para su trámite la certificación de domicilio del solicitante.

Manuel Ramiro H.

**Dr. Manuel Ramiro H.**

¿Ya se llevó a cabo la clonación humana? Le hago ésta pregunta porque:

a) En un reciente editorial,¹ dice: "...en 2005, Hwang Woo-Suk, en sus hallazgos sobre la obtención de células embrionarias a partir de lo que sería el primer embrión clonado..."

b) En internet² encuentro párrafos como: "...En abril de 2002, el científico italiano Dr. Severino Antinori hizo un comentario improvisado a un periodista, afirmando que tres mujeres estaban embarazadas de un embrión clonado. A partir de entonces le apartaron de debajo de las luces del escenario y nunca más tuvo oportunidad de confirmar o negar ese comentario. Aunque no fuese verdad, o el intento hubiera fallado, da la sensación de que Antinori pretende intentar clonar un bebé humano en un futuro próximo..."

c) En una enciclopedia,³ en el pie de una fotografía, leo: "...ciencia. Fotografía del primer embrión humano clonado..."

REFERENCIAS

1. Ramiro, HM Editorial. Med Int Méx 2008;24(1):1-2
2. http://www.bionetonline.org/castellano/Content/sc_cont5.htm
3. Enciclopedia Salvat. Barcelona: Salvat Editores, 2004;5:3210.

Guillermo Murillo-Godínez
correo-e: gmg@cablecomqro.com.mx

Estimado Dr. Muriillo,

Los intentos por clonar un embrión humano se han reducido a un periodo restringido en que se puedan obtener células madre, con las que intentar diversas maniobras terapéuticas. Esto ha detonado diversas controversias éticas y no está autorizado en todos los países. Algunos grupos religiosos difundieron haber obtenido niños producto de la clonación, sin embargo, nunca se mostraron pruebas al respecto y se consideró una maniobra publicitaria. Se ha logrado obtener productos de clonación de diversos mamíferos,¹⁻³ la famosa oveja *Dolly* entre ellos, pero existen maniobras, incluso comerciales, al respecto con mulas y caballos, y también con perros, por cierto un artículo al respecto de Hwang Woo-Suk,⁴ no ha sido retirado de los índices, como sí se retiraron los escritos al respecto de la clonación humana, porque al parecer probó que los perros obtenidos sí son producto de la técnica de clonación.

REFERENCIAS

1. Hinrichs K. Equine cloning. Vet Clin North Am Equine Pract 2006;22(3):857-66.
2. Vanderwall DK, Woods GL, Roser JF, Schlafer DH, Sellon DC, et al. Equine cloning: applications and outcomes. Reprod Fertil Dev 2006;18(1-2):91-98.
3. Westhusin M, Hinrichs K, Choi YH, Shin T, Liu L, Kraemer D. Cloning companion animals (horses, cats, and dogs). Cloning Stem Cells 2003;5(4):301-17.
4. Lee BC, Kim MK, Jang G, Oh HJ, Yuda F, Kim HJ, et al. Dogs cloned from adult somatic cells. Nature 2005;436(7051):641.

Manuel Ramiro H.



EL INTERNISTA TERCERA EDICIÓN

Colegio de Medicina Interna de México

País de la editorial: México.

Editorial: Nieto Editores.

Año de edición: 2008.

Apareció la tercera edición de *El Internista*, después de vencer muchos obstáculos se logró. Conserva la intención de ser un libro diferente, hecho por internistas y dirigido a los internistas y los residentes que estudian la especialidad; esperamos que al igual que las dos ediciones anteriores consiga ser consultado por los estudiantes de medicina y por algunos especialistas en ramas de la medicina interna. Como en las ediciones anteriores, se logró la participación de muchos autores, las direcciones de área se conservaron aunque hubo que cambiar a dos por el sentido fallecimiento de los directores Oscar Saita y Sergio Fiorelli, que fueron sustituidos por Olga Lidia Vera Lastra y Agustín Ramos Estrada. Se crearon dos nuevas secciones: la de síndrome metabólico y la de medio ambiente, por la grandísima importancia de los temas y la muy relevante participación del internista en su manejo. Uno de los editores, Joaquín López Bárcena, fue sustituido por Alberto Frati, por la declinación del primero debida a las labores que ahora desempeña, aunque conserva su participación como director de área. Se decidió la creación de dos figuras: una la de Coeditor con el fin de auxiliar a los editores en sus tareas y la de procurar editores para futuras ediciones, y la de Secretario de redacción que leyó toda la obra y aportó comentarios con la intención de darle uniformidad y continuidad. Todos los participantes son convencidos de la medicina interna como una especialidad terminal y de la importancia del internista en la participación de la atención del enfermo adulto en los diferentes niveles de atención en todos los sistemas de salud del país.

Además de las dos nuevas secciones, el libro fue totalmente reescrito y tiene ahora más cuadros y algoritmos en todos los capítulos, al utilizar dos tintas creemos que los cuadros, las figuras y los algoritmos serán más útiles; lo mismo sucede con los resúmenes resaltados en el ex-

terior de las páginas que intentan destacar las partes más importantes de los textos. A pesar de los esfuerzos, el libro creció considerablemente y para hacerlo manuable fue editado en tres tomos.

La edición de un libro tiene muchas dificultades, pero una en la que pocas veces se piensa es en encontrar un editor, que además de realizar el libro e imprimirlo, tiene que financiarlo, distribuirlo y venderlo; en las actuales condiciones de la industria editorial no es fácil hallarlo. Convencimos a Nieto Editores de que *El Internista* podría ser una buena aventura y nos comprendieron a la perfección, aceptaron todo nuestro plan editorial y se atrevieron a realizar el libro. Tenemos confianza que la aventura terminará felizmente para ellos y para el libro.

Teníamos particular interés en realizar la tercera edición porque otros tratados de *Medicina Interna* han producido solamente dos ediciones. En opinión de algunos expertos, la tercera edición representa la consolidación de intereses entre los lectores y los autores, esperamos que en este caso sea así y se logren muchas más ediciones. La participación de los coeditores intenta ser un plan de relevo en la manufactura de *El Internista*, que representa un esfuerzo considerable sólo compensado por la satisfacción de verlo publicado.

Vale la pena comentar que fue presentado en la Facultad de Medicina de la UNAM, donde participaron el Dr. David Kersenovich, expresidente de la AMIM, el Dr. Enrique Graue, Director de la Facultad y el Dr. Heriberto Martínez, Presidente de nuestro Colegio. David Kersenovich hizo un comentario muy ágil, inteligente y crítico, elogió muchas cosas, como la presentación, el esfuerzo, el diseño, el balance entre los contenidos, captó la intención de resaltar algunos datos en la parte exterior de las páginas, e hizo alguna crítica, especialmente sobre la actualización de alguno de sus contenidos, aunque resaltó que esto es una característica propia de los libros.

El Dr. Graue elogió la idea del libro, al ser escrito por internistas y estar dirigido a ellos; expresó su interés y simpatía para que fuera conocido por los estudiantes de medicina. Nuestro presidente hizo una acertada descripción del internista y su participación en la práctica médica. Aceptamos con humildad los elogios y con interés y atención las críticas.

El libro está a disposición de todos ustedes.

Manuel Ramiro H.

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

Dr. Manuel Ramiro H.

Leí con interés el artículo intitulado “Empiema y mediastinitis como complicación de absceso profundo del cuello: caso clínico y revisión de la bibliografía” (Med Int Mex 2008;24[1]:79-86), de los doctores Mavy Ramírez Cervantes, Edmundo Lugo Pérez Mayra, Sofia Castro Aldana y Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz; considerando que su trabajo es trascendente y que es un tema de interés para el internista, quiero hacer notar algunas consideraciones al respecto.

En la introducción al caso clínico se menciona que estos procesos mórbidos se originan, la mayor parte de las veces, en la cavidad bucal, específicamente en su flora; sin embargo, para que este fenómeno dé inicio se requiere que haya pérdida de la continuidad. La disrupción en el tejido debida a traumatismo en la mucosa, como el caso que nos ocupa (secundaria a la extracción de un molar), condiciona la invasión polimicrobiana en la paciente inmunodeprimida.

Se sabe que el *Actinomyces* spp es uno de los organismos habituales de la flora bucal, bacilo grampositivo con propiedades anaeróbicas de las que se han identificado 14 variedades, sin embargo, sólo seis son patógenas para el ser humano.^{1,2} Como es un factor importante en la formación de abscesos, sobre todo cervicofaciales, extraña que en el reporte no se mencione la investigación o sospecha de este agente, tanto en los estudios de laboratorio o como diagnóstico diferencial, no obstante en la bibliografía médica se obliga a descartar la actinomicosis en toda infección de boca y cuello.

Su aparición es poco frecuente o no se diagnostica. Como se considera infección oportunista y no existe una prueba de laboratorio específica, las más de las veces el diagnóstico se hace mediante examen histopatológico: el cultivo microbiológico es difícil y su recuperación por este medio tiene un máximo de 30%.³ En la forma crónica la actinomicosis se confunde con tumoraciones en el cuello y su diagnóstico es mediante la típica imagen de gránulos azurófilos en el examen histopatológico.⁴

Como médicos de primer contacto conviene tener presente que aun en los pacientes sin enfermedades debilitantes o crónicas la simple extracción de piezas dentarias condiciona la bacteriemia,⁵ por lo tanto, en

pacientes con diabetes mellitus, VIH y que se consideren inmunodeficientes, y en los portadores de prótesis, se requiere programar medidas específicas, sobre todo profilácticas, previas a cualquier manipulación bucal para prevenir la evolución de un absceso o, como en el caso anterior, empiema y mediastinitis con posible participación actinomicótica.

Atentamente

Dr. Jorge Blas Macedo

Adscrito al Departamento de Medicina Interna del Hospital Dr. Santiago Ramón y Cajal del ISSSTE. Durango, Dgo., México.

Tel: 8-117511-13

E-mail: dr_jblas@yahoo.com.mx

REFERENCIAS

1. Russo TA. Actinomicosis. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher RJ, editores. Harrison, principios de medicina interna. 14ª ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana. 2000;pp:1132-41.
2. Wang YH, Tsai HC, Lee SS, Mai MH, Wann SR, Chen YS, Liu YC. Clinical manifestations of actinomycosis in Southern Taiwán. J Microbiol Immunol Infect 2007;40:487-92.
3. Sharkawy AA. Cervicofacial actinomycosis and mandibular osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am 2007;21:543-56.
4. Márquez RM, Gonzalez JL, Blas MJ. Actinomicosis cervicofacial. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2004;20:230-2.
5. Bhatwadekar S, Bhardwaj R. Actinomycotic bacteraemia after dental procedures. Indian J Med Microbiol 2002;20:72-75.

Estimado Dr. Jorge Blas Macedo:

Antes que nada quiero agradecerle el interés mostrado al leer nuestro artículo; le comento que no mencionamos en particular la búsqueda de *Actinomyces* porque lo comentamos de manera general en el grupo de anaerobios y porque de acuerdo con algunas publicaciones sobre el tema los gérmenes más frecuentemente implicados son: *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, junto con los anaerobios como *Bacteroides*, los estreptococos β -hemolíticos y los gramnegativos aerobios como *Proteus*, *Pseudomonas* y *Escherichia coli*, aunque definitivamente también debe considerarse, como usted comenta, el *Actinomyces*, aunque al menos en las series revisadas por nosotros no fue tan frecuente.1-4

Otra situación que nos orientó a no sospechar de *Actinomyces* fue la característica aguda de nuestro caso, a diferencia de los casos publicados en los que este germen participa prioritariamente, que se orientan más a procesos crónicos, recurrentes o ambos.

Agradecemos su comentario y nos ponemos a sus órdenes:

Dra. Mayra Castro Aldana.

Internista-Intensivista HA Clínica Londres, Durango 50, 3er piso, México, DF.

Tel.: 5229-8400, ext. 7878.

E-mail: mayracastro889@yahoo.com.mx

REFERENCIAS

1. Lavini C, Natali P, Morandi U, Dallari S, Bergamini G. Descending necrotizing mediastinitis: diagnosis and surgical treatment. *J Cardiovasc Surg*. 2003;44:655-60.
2. Manzo EP, Méndez GS, Hernández GAC, Salvatierra AC, Vázquez MA. Abscesos profundos de cuello. Etiopatogenia y morbimortalidad. 2005;19:54-59.
3. Jiménez Y, Bagán JV, Murillo J, Poveda R. Infecciones odontogénicas. Complicaciones. Manifestaciones sistémicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9(Suppl):S139-47.
4. Pérez AR, Cueto GR, De la Escosura GR, Cicero RS. Mediastinitis necrosante descendente. Resultados del tratamiento médico-quirúrgico en 17 casos. *Gac Méd Méx* 2003;39:199-204.
5. Parhiscar A, Har-El G. Deep neck abscess: a retrospective review of 210 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1051-4.