

## En sepsis... No olvidar la miocardiopatía séptica

**E**l concepto de miocardiopatía séptica hace hincapié en las alteraciones del fenotipo celular cardiaco, en respuesta a diversos estímulos, como: endotoxinas, citocinas bacterianas, factores cardiodepresores y hormonales, que alteran directa e indirectamente la función miocárdica.<sup>1</sup>

Llama la atención que a pesar de la alta incidencia de sepsis y sus complicaciones, el diagnóstico de miocardiopatía séptica o depresión miocárdica por sepsis está subestimado.

Durante décadas, la miocardiopatía séptica se demostró en modelos de experimentación animal. Más tarde, Parrillo y sus colaboradores demostraron depresión ventricular en pacientes sépticos ingresados a terapia intensiva mediante técnicas de imagen nuclear.<sup>2</sup>

Vieillard y su grupo evaluaron, por ecocardiografía seriada, la incidencia de hipocinesia ventricular en 67 pacientes con choque séptico que ameritaron ventilación mecánica y atención en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se reportó que 26 de 67 pacientes tuvieron hipocinesia ventricular al momento del ingreso (hipocinesia primaria) y en 14 de 67 después de 24 o 48 horas de apoyo hemodinámico con noradrenalina (hipocinesia secundaria), de tal forma que la hipocinesia se registró en 60% de los pacientes. Esta depresión miocárdica se corrigió, parcialmente, con la administración de dobutamina y al reducir la dosis de noradrenalina. Al eliminarse la sepsis, la depresión también lo hizo. La disfunción ventricular izquierda aguda reversible no se asoció con peor pronóstico.<sup>3</sup>

Hace poco, nuestro grupo de trabajo evaluó por ecocardiografía Doppler la incidencia de disfunción ventricular

en pacientes con criterios de sepsis en su primer día de hospitalización. Al estudio ingresaron 20 pacientes, 11 hombres y 9 mujeres con edad promedio de  $60 \pm 17.4$  años. Los diagnósticos de ingreso incluyeron: sepsis abdominal (4), neumonía (7), urosepsis (4), pie diabético (2), aborto séptico (1), absceso hepático (1) y erisipela (1). En las primeras 24 horas en todos los pacientes se identificó algún grado de disfunción ventricular por ecocardiografía. El 70% tuvo disfunción diastólica grado I y 30% disfunción diastólica grado III.<sup>4</sup>

En este número de la revista del Colegio de Medicina Interna de México, Jaime Aquiles Rincón Villegas y sus colaboradores nos presentan una serie de casos de pacientes sépticos con diagnóstico de depresión miocárdica manejados con levosimendan, un inotrópico –vasodilatador– antiapoptótico de nueva generación cuyo mecanismo de acción incluye la sensibilización de los canales del calcio miocárdicos, con lo que se incrementa la contractilidad sin aumentar la liberación de calcio citosólico.<sup>5</sup>

El estudio incluye 11 pacientes, 6 hombres y el resto mujeres, entre 18 y 90 años de edad, sin antecedentes de cardiopatía. Previo al manejo inotrópico todos tenían una fracción de expulsión menor a 50%.

La administración de levosimendan en este grupo de pacientes redujo la frecuencia cardiaca en relación con el aumento de la saturación venosa central de oxígeno y mejoró significativamente la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, ambos relacionados con la mejoría del gasto cardiaco. El estudio también muestra mejor perfusión celular al observarse el cambio en el pH arterial, niveles de lactato y déficit de base.

Los autores concluyen que la administración de levosimendan revierte el síndrome de bajo gasto cardiaco sin aumentar los requerimientos de vasopresores.

Estoy de acuerdo con los autores que estos resultados pueden fortalecerse con un estudio prospectivo, aleatorizado y comparativo.

Cuando uno establece el diagnóstico de miocardiopatía séptica se pregunta, entre otras cuestiones, si después de asegurar un volumen intravascular adecuado ¿qué fármaco habrá que administrar? La dobutamina es el fármaco que más se ha prescrito con este fin a dosis de 4–6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Ha demostrado aumentar el gasto cardíaco y el transporte de oxígeno sin gran efecto sobre la presión arterial en pacientes euvolémicos.

Otra propuesta son los inhibidores de la fosfodiesterasa; sin embargo, su potente efecto vasodilatador generador de hipotensión arterial y su vida media prolongada dificultan considerarlo de primera elección en miocardiopatía séptica.

Levosimendan es una propuesta prometedora para tratar esta depresión miocárdica. Sus efectos benéficos sobre el índice cardíaco, transporte de oxígeno, presión pulmonar y perfusión esplácnica, además de su discreto efecto en la presión arterial, lo hacen atractivo para optimizar la relación transporte-consumo de oxígeno tisular a través de mejorar la función miocárdica sistólica y diastólica.

**Dr. Alfredo Cabrera Rayo**

*Internista – Intensivista*

*Jefe de urgencias adultos*

*Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE*

*Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos*

*Hospital de Ortopedia Magdalena de las Salinas, IMSS*

*cabrerarayoalfredo@yahoo.com.mx*

---

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Müller-Werdan U, Reithmann C, Werdan K. Cytocines and the heart. *Molecular Mechanisms of septic cardiomyopathy*. Austin: Landes Bioscience, 1996.
2. Parrillo JE. The cardiovascular pathophysiology of sepsis. *Ann Rev Med* 1989;40:469-485
3. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Critical Care Medicine* 2008; 36:365-68.
4. Marín-Romero MC, Cabrera-Rayó A, Villagómez-Ortiz A, Méndez-Reyes R y col. Disfunción ventricular asociada a sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2009; 23 (1):10-15.
5. Rincon-Villegas JA, Martínez-Montes J, Monteón-Batalla I, Córdova-Pluma VH. Tratamiento con levosimendan de la depresión miocárdica por sepsis. Serie de casos y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2010;26(4):324-336.

## El síndrome metabólico y la depresión en el climaterio y la premenopausia

Sonia María López Correa,\* Jaime Carranza Madrigal\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el climaterio se ha asociado de manera independiente con el síndrome metabólico, el cual es de alta prevalencia en nuestro país. Sin embargo, no existe un estudio en nuestro medio que evalúe las características del síndrome metabólico en pacientes climatéricas.

**Objetivo:** determinar las características clínicas, metabólicas, vasculares y de estado de ánimo de pacientes con síndrome metabólico climatéricas y premenopáusicas.

**Pacientes y método:** estudio retrospectivo al que se incluyeron 69 mujeres con síndrome metabólico, 48 climatéricas y 15 premenopáusicas y se les evaluaron: peso, talla, IMC, cintura, presión arterial, glucemia en ayuno y posprandial, insulina de ayuno, HOMA, química clínica, citometría hemática, perfil de lípidos, inventario de Beck para depresión, espesor de la íntima-media carotídea y vasodilatación dependiente de flujo.

**Resultados:** en las pacientes climatéricas hay mayor disglucemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, aterosclerosis carotídea y disfunción endotelial; en las premenopáusicas hay mayor grado de obesidad, dislipidemia aterogénica e hipertensión. Las pacientes premenopáusicas tuvieron mayor frecuencia de depresión, con predominio de la depresión moderada y grave, con mayores sentimientos de insatisfacción, castigo, decepción y menoscabo de su aspecto; mientras que en las climatéricas predomina la depresión leve y la disminución de la libido.

**Conclusiones:** el síndrome metabólico es más común en las mujeres climatéricas que en las premenopáusicas, pero en estas es más grave y con más resistencia a la insulina.

**Palabras clave:** climaterio, depresión, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.

### ABSTRACT

**Background:** Menopause has been independently related to metabolic syndrome which has a high prevalence in Mexico. However there is not any trial that describes the features of metabolic syndrome in the menopause.

**Objective:** To determine the clinic, metabolic, vascular and mood features of climacteric and premenopausal women with metabolic syndrome.

**Material and Methods:** Sixty nine women with metabolic syndrome were recorded, 48 menopausal and 15 premenopausal, they were featured for weight, height, BMI, waist, blood pressure, fasting and postprandial glucose, fasting insulin, HOMA, lipid profile, clinical chemistry, haematology, Beck depression inventory, carotid intima-media thickness and flow-dependent vasodilation.

**Results:** In menopausal women there is a greater frequency of disglucemia, insulin resistance, diabetes, carotid atherosclerosis and endothelial dysfunction. In premenopausal prevailed obesity, atherogenic dyslipidaemia and hypertension. There were a higher depression frequency in premenopausal women who showed more dissatisfaction, self punishment, deception and deterioration of their aspect feelings; while in menopausal women libido decrease was the predominant feature.

**Conclusions:** Metabolic syndrome is more frequent in menopausal women but it is more severe in premenopausal in which there is more insulin resistance.

\* Clínica Cardiometaabólica y División de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Av. Ventura Puente 455-B, Chapultepec Norte, Morelia 58260, Michoacán. Correo electrónico: jcmavocat@yahoo.com.mx

Recibido: 18 de enero, 2010. Aceptado: mayo, 2010.

Este artículo debe citarse como: López-Correa SM, Carranza-Madrigal J. El síndrome metabólico y la depresión en el climaterio y la premenopausia. Med Int Mex 2010;26(4):307-312.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

El climaterio es una etapa de la vida de las mujeres en la que se ha detectado un incremento en el riesgo cardiovascular<sup>1</sup> asociado con alteraciones metabólicas y resistencia a la insulina<sup>2</sup> propias del síndrome metabólico. Sin embargo, desconocemos cuáles son las características clínicas, metabólicas, vasculares y de estado de ánimo de las pacientes climatéricas con síndrome metabólico en nuestro medio. El propósito de este estudio es reportar dichas características en una muestra de pacientes con síndrome metabólico climatéricas, comparadas con enfermas con síndrome metabólico en la premenopausia.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se utilizó una muestra secuencial de 69 pacientes femeninas, 48 climatéricas y 15 premenopáusicas, que acudieron espontáneamente a la Clínica Cardiometabólica de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez entre agosto de 2006 y mayo de 2007, en donde se les realizaron los procedimientos de manejo habituales de la Clínica Cardiometabólica. Se consideró climaterio al tener por lo menos 12 meses sin menstruar o al antecedente de ooforectomía bilateral. Se consideró premenopáusicas a las pacientes con menstruaciones regulares hasta dos meses antes de su inclusión en el estudio. Todas cumplieron los criterios de síndrome metabólico del NCEP. A todas las pacientes se les realizó determinación de la resistencia a la insulina por el método del Homeostasis Model Assesment (HOMA)<sup>3</sup> de acuerdo con la fórmula: glucosa en ayuno en mmol/L x insulina en ayuno mU/mL/22.5. Se definió como resistencia a la insulina a los valores de HOMA iguales o mayores a 2.5.<sup>4</sup> La función endotelial se midió mediante la evaluación de la vasodilatación dependiente de flujo de la arteria humeral, de acuerdo con el procedimiento señalado por las Guías del American College of Cardiologists.<sup>5</sup> Se consideraron con disfunción endotelial moderada las respuestas de vasodilatación iguales o menores a 10%<sup>6</sup> en el diámetro de la arteria humeral, y grave a las respuestas nulas o incluso vasoconstricción de la arteria humeral en respuesta al estímulo endotelial. El espesor de la íntima media carotídea se midió por ultrasonido con transductores arteriales lineares de 7 a 12 MHz, a un centímetro de la bifurcación de la carótida primitiva.<sup>7</sup> Se consideró aumento patológico de la íntima-media carotídea un valor

igual o mayor a 0.8 mm.<sup>8</sup> Se estableció el diagnóstico de síndrome metabólico por la presencia de 3 o más de los siguientes elementos: glucemia en ayuno igual o mayor a 100 mg/dL, diabetes o recibir tratamiento con antidiabéticos, triglicéridos iguales o mayores a 150 mg/dL o recibir tratamiento hipolipemiente, colesterol de las HDL igual o menor a 50 mg/dL o recibir medicamentos para elevarlos, cintura igual o mayor a 80 cm y presión arterial igual o mayor a 130 u 85 mmHg o estar bajo tratamiento antihipertensivo. Se les aplicó el inventario de depresión de Beck, el más utilizado internacionalmente y que ha demostrado su confiabilidad y reproducibilidad,<sup>9</sup> además de que su versión en español ha sido validada<sup>10</sup> en sus modalidades larga y corta y se han definido puntos de corte para el diagnóstico y la gravedad de la depresión.<sup>11</sup> Se consideró depresión grave tener  $\geq$  de 15 puntos, moderada de 8-14, leve de 5 a 7 y ausente de 0 a 4 de acuerdo con el inventario de Beck en su versión breve o corta.

Las mediciones clínicas se hicieron en la Clínica Cardiometabólica de la Clínica Médica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. La presión arterial se determinó con esfigmomanómetros electrónicos validados tipo OMRON 705-IT.<sup>12</sup> La medición de la cintura se hizo con cinta métrica metálica a nivel del punto medio entre el borde costal y la cresta iliaca. El peso y la talla López se evaluaron con una báscula clínica nueva, adquirida ex profeso para el estudio. Las mediciones de laboratorio se hicieron en el mismo laboratorio de análisis clínicos utilizando equipos automatizados y el método de enzimoinmunoanálisis en partículas (MEIA) para el caso de la insulina. El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se calculó con la fórmula de Friedewald. Las mediciones ultrasonográficas arteriales se hicieron en el mismo gabinete de imagen con un equipo LG modelo Logic 9 por el mismo evaluador, quien está adiestrado y realiza estas mediciones desde el año 2000.

## Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva e inferencial, con medidas de tendencia central y de dispersión. Se hizo prueba de la t de Student para comparar promedios de variables numéricas con distribución normal. Para comparar proporciones de variables categóricas se utilizó la prueba de la ji al cuadrado. Para establecer asociaciones entre los componentes del síndrome metabólico y la resistencia a

la insulina, función endotelial, espesor de la íntima media carotídea y depresión con el estado funcional ovárico se calculó la razón de momios de prevalencia con intervalo de confianza de 95%. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

### Consideraciones éticas y prevención de riesgos

El presente estudio, al no tener intervenciones en el manejo del enfermo, representa un riesgo menor al mínimo. Se realizó de acuerdo con la normatividad vigente y siguiendo los lineamientos de la más reciente revisión de la declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas. Además de que fue aprobado por el Comité de Bioética en la Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez.

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 se presentan los promedios y la desviación estándar de las características clínicas, metabólicas, vasculares y del inventario de Beck de las pacientes climatéricas y no climatéricas con síndrome metabólico. En el Cuadro se aprecia cómo las pacientes climatéricas son mayores en edad y en el espesor de la íntima-media carotídea, mientras que las pacientes premenopáusicas con síndrome metabólico tuvieron mayores valores promedio de peso, IMC, presión arterial diastólica, triglicéridos y menores de C-HDL.

En el Cuadro 2 se ilustra el número y porcentaje de alteraciones encontradas en ambos grupos de mujeres estudiadas. Ahí se ilustra cómo las mujeres climatéricas tienen significativamente mayor proporción de disglucemia de ayuno, resistencia a la insulina, diabetes, disfunción endotelial y aterosclerosis carotídea que las premenopáusicas. Por el contrario, las mujeres no climatéricas con síndrome metabólico tuvieron mayores proporciones de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, hipertensión y depresión comparadas con las climatéricas metabólicas. Sin embargo, a pesar de las diferencias en dichas proporciones, no hubo asociaciones estadísticamente significativas entre el estado funcional ovárico y las alteraciones mencionadas.

En el Cuadro 3 se muestran los valores promedio de los puntajes obtenidos de los ítems del Inventario de Depresión de Beck en su versión completa, tanto de las climatéricas como de las premenopáusicas. En ese Cuadro se observa

**Cuadro 1.** Características de la población estudiada. Promedio  $\pm$  desviación estándar

Característica	Climatéricas (n 48)	Premenopáusicas (n 15)
Edad (años)	61.6 $\pm$ 6.4*	44.2 $\pm$ 3.9
Peso (kg)	73.01 $\pm$ 14.2*	80.9 $\pm$ 16.7
Talla (m)	1.52 $\pm$ 0.05	1.54 $\pm$ 0.06
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31.1 $\pm$ 5.2**	33.7 $\pm$ 9.04
Cintura (cm)	98.6 $\pm$ 11.8	100.5 $\pm$ 10.2
PAS (mmHg)	137.2 $\pm$ 18.2	140.6 $\pm$ 17.4
PAD (mmHg)	75.1 $\pm$ 9.06*	83.5 $\pm$ 10.4
Glucemia (mg/dL)	136.7 $\pm$ 56.2	132.2 $\pm$ 66.6
Insulina ( $\mu$ g/dL)	13.5 $\pm$ 7.6	13.7 $\pm$ 9.04
CT (mg/dL)	199.6 $\pm$ 52.2	206.4 $\pm$ 31.6
C-HDL (mg/dL)	47.7 $\pm$ 10.5*	40.8 $\pm$ 9.5
C-LDL (mg/dL)	112.06 $\pm$ 43.1	112.03 $\pm$ 27.7
TG (mg/dL)	188.1 $\pm$ 86.4*	266.7 $\pm$ 187.2
HOMA	4.68 $\pm$ 3.5	4.49 $\pm$ 3.8
Microalbuminuria (mcg/mg creatinina)	16.6 $\pm$ 12.6	19.2 $\pm$ 14.4
Ácido úrico (mg/dL)	5.56 $\pm$ 5.5	4.3 $\pm$ 0.97
Leucocitos (miles/mL)	6616.2 $\pm$ 1495.5	6750.7 $\pm$ 1608
Linfocitos (miles/mL)	2233 $\pm$ 685.9	2377.7 $\pm$ 667.1
Dilatación humeral (%)	17.19 $\pm$ 24.09	14.74 $\pm$ 10.3
I-MC (mm)	0.65 $\pm$ 0.18*	0.52 $\pm$ 0.15
Beck largo	12.8 $\pm$ 8.2	15.13 $\pm$ 10.02
Beck corto	5.3 $\pm$ 5.4	7.66 $\pm$ 6.7

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p = 0.05$  vs Premenopáusicas.

IMC = Índice de Masa Corporal, PAS = presión arterial sistólica, PAD = presión arterial diastólica, CT = Colesterol total, C-HDL = colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, C-LDL = colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, TG = Triglicéridos, I-MC = íntima-media carotídea.

que las mujeres climatéricas tienen mayores puntajes en el rubro de disminución de la libido, mientras que las premenopáusicas tuvieron puntajes significativamente mayores en los ítems que exploran insatisfacción, sentimientos autopunitivos y pérdida del apetito. En las pacientes climatéricas hubo 21 casos de depresión, 13 de leve, 4 de depresión moderada y 4 de grave. Mientras que en las premenopáusicas hubo 8 casos de depresión, 2 casos de depresión leve y 3 de moderada y grave, respectivamente.

**Cuadro 2.** Porcentaje de alteraciones metabólicas, cardiovasculares, depresión y su asociación con el estado funcional ovárico

Característica n(%)	Climatéricas	Premenopáusicas	RMP	IC95
Sobrepeso y obesidad	45(93.7)	15(100)	-	-
Obesidad abdominal	48(100)	15(100)	-	-
Disglucemia en ayuno	37(77.08)*	9(60)	0.44	-2.7 – 1.1
CT ≥ 200 mg/dL	20(41.6)*	9(60)	2.1	-1.2 – 2.7
TG ≥ 150 mg/dL	32(66.6)*	13(86.6)	3.2	-0.7 – 3.1
C-HDL ≤ 40 mg/dL	33(68.7)*	14(93.3)	6.3	-0.1 – 3.8
Resistencia a la insulina	31(64.5)*	9(60)	1.2	-1.7 – 2.1
Microalbuminuria	4(11.1)	2(15.3)	1.4	-1.5 – 2.3
Hiperuricemia	2(4.7)	0(0)	-	-
PAS ≥ 130 mmHg	33(68.7)*	11(73.3)	1.25	-1.7 – 2.1
PAD ≥ 85 mmHg	9(18.7)*	6(40)	2.8	-0.8 – 3.0
Hipertensión arterial sistémica	33(68.7)*	11(73.3)	1.25	-1.7 – 2.1
Diabetes mellitus	28(58.3)*	4(26.7)	0.26	-3.3 – 0.6
Disfunción endotelial	17(41.4)*	2(15.3)	0.25	-3.3 – 0.6
Aterosclerosis carotídea	9(21.9)*	2(15.3)	0.64	-2.3 – 1.5
Depresión	21(45.6)*	8(53.3)	1.3	-1.6 – 2.2

RMP = razón de momios de prevalencia. IC95 = intervalo de confianza del 95%.

\* =  $p < 0.05$  vs premenopáusicas.

**Cuadro 3.** Inventario de depresión de Beck

Item	Climatéricas	Premenopáusicas
1. Estado de ánimo	0.89±0.69	1.0±0.75
2. Pesimismo	0.36±0.64	0.66±0.97
3. Sentimientos de fracaso	0.46±0.9	0.40±0.82
4. Insatisfacción	0.59±0.79*	1.06±1.1
5. Sentimientos de culpa	0.29±0.72	0.33±0.61
6. Sentimientos de castigo	0.39±0.61*	0.93±0.79
7. Odio a sí misma	0.28±0.5	0.53±0.64
8. Autoacusación	0.40±0.77	0.66±1.04
9. Impulsos suicidas	0.14±0.41	0.33±0.72
10. Periodos de llanto	0.59±0.92	0.60±0.91
11. Irritabilidad	0.76±0.94	0.80±0.77
12. Aislamiento social	0.37±0.79	0.73±1.22
13. Indecisión	0.45±0.78	0.53±0.91
14. Imagen corporal	0.63±0.85	1.06±0.96
15. Capacidad laboral	0.65±0.52	0.66±0.61
16. Trastornos del sueño	1.34±1.15	1.13±1.1
17. Cansancio	0.84±0.51	0.80±0.67
18. Pérdida de apetito	0.23±0.52**	0.53±0.83
19. Pérdida de peso	0.63±0.9	0.73±1.03
20. Hipocondría	1.28±1.32	1.4±1.12
21. Libido	1.5±1.16**	0.93±1.1

\* $p < 0.05$ , \*\* $p = 0.05$  vs premenopáusicas

## DISCUSIÓN

La relación entre el climaterio y el síndrome metabólico tiene un factor de confusión importante: la edad; no obstante, se han encontrado asociaciones entre el estado posmenopáusico con adiposidad central<sup>13</sup> y cambios en la composición corporal.<sup>14</sup> Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias en la frecuencia de sobrepeso, obesidad y adiposidad central entre las climatéricas y las premenopáusicas, esto puede deberse a la elevada frecuencia de estas alteraciones en nuestro medio, tanto en la población general,<sup>15</sup> como en las mujeres con síndrome metabólico,<sup>16</sup> y al papel que representan estas alteraciones en la fisiopatología del síndrome metabólico.<sup>17</sup>

El climaterio ha sido reportado por varios autores como una etapa de mayor prevalencia de alteraciones lipídicas en comparación con la premenopausia en la población general.<sup>18</sup> Sin embargo, en las pacientes reportadas aquí, con síndrome metabólico, fueron las premenopáusicas las que mostraron la mayor frecuencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipoal-falipoproteinemia. Esto sugiere que las alteraciones metabólicas en mujeres premenopáusicas son una

forma más grave de síndrome metabólico con mayor frecuencia de alteraciones en el perfil de lípidos que en el climaterio y que quizá hará que progresen más rápidamente a las complicaciones cardiovasculares y metabólicas del síndrome.

Las mujeres climatéricas con síndrome metabólico mostraron mayor frecuencia de diabetes, resistencia a la insulina, disfunción endotelial y aterosclerosis carotídea. Este hecho puede estar relacionado con la mayor edad de estas pacientes, lo cual es conocido en los estudios epidemiológicos realizados en nuestra población, donde conforme la edad avanza, la prevalencia de diabetes se incrementa.<sup>19</sup> Además de que el daño vascular se asocia con el envejecimiento como resultado de mayor tiempo de exposición de los vasos a los factores de riesgo. Sin embargo, en este reporte encontramos mayor frecuencia de alteraciones en la presión arterial en las premenopáusicas a pesar de su menor edad, esto sugiere que estas pacientes metabólicas de nuevo presenten mayor gravedad de los componentes del síndrome metabólico que sus contrapartes climatéricas, probablemente debido a un estado de inicio más temprano de las alteraciones metabólicas secundarias a la obesidad, inflamación sistémica y estrés oxidativo.

De nuevo se encontró a la depresión como una comorbilidad frecuente en el síndrome metabólico,<sup>20</sup> sobre todo en nuestro país,<sup>21</sup> y mayor y más grave de nuevo en las premenopáusicas, esto vuelve a sugerir una relación fisiopatogénica entre estos dos elementos, probablemente con el cortisol como el elemento fisiopatogénico común.<sup>22</sup> Esto nos obligaría a buscar, de manera intencionada, depresión en las mujeres con síndrome metabólico<sup>23</sup> y a tratar esta condición de manera intensiva junto con los componentes tradicionales del síndrome.

Este estudio tiene la debilidad del número pequeño de pacientes incluido en la muestra estudiada, pero refleja las características de la población femenina que acude a las unidades metabólicas en busca de atención médica. Se requieren estudios con una muestra epidemiológica mayor para determinar la verdadera prevalencia del síndrome metabólico y sus características en mujeres climatéricas y premenopáusicas, además de un seguimiento a largo plazo para determinar el riesgo que confiere el síndrome metabólico al presentarse en las diferentes etapas de la vida de la mujer.

## CONCLUSIONES

El síndrome metabólico parece ser más frecuente en las mujeres climatéricas; sin embargo, cuando se presenta en la mujer premenopáusica es más grave y se asocia con mayor frecuencia e intensidad de depresión.

## REFERENCIAS

1. Rassouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
2. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:257-275.
3. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *JCEM* 2001;86:5457-5464.
4. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002;25:1135-1141.
5. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265.
6. Neunteufl T, Heher S, Katzenchlager R, Wolf G. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000;86:207-210.
7. Al-Shali K, House AA, Hanley AJ, Khan HM, et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis* 2005;178:319-325.
8. Hegele RA, Al-Shali K, Khan HM, Hanley AJG, et al. Carotid ultrasound in one, two and three dimension. *Vasc Dis Prevention* 2005;2:87-92.
9. Bech P. Rating scales for mood disorders: Applicability, consistency and construct validity. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78(Suppl 345):45-55.
10. Conde V, Useros E. Adaptación castellana de la escala de evaluación conductual para la depresión de Beck. *Rev Psiquiatr Psicol Med Eur Am* 1975;12:217-236.
11. Conde López V, Franch Valverde JI. Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de la sintomatología psicopatológica en los trastornos angustiosos y depresivos. Trébol, 1984.
12. O'Brien E, Beevers G, Lip GYH. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322:1167-1170.
13. Pascot A, Despres JP, Lemieux I, Almeras N, et al. Deterioration of the metabolic risk profile in women. Respective contributions of impaired glucose tolerance and visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2001;24:902-908.

14. Mauriege P, Imbeault P, Prud'Homme D, Tremblay A, et al. Subcutaneous adipose tissue metabolism at menopause: importance of body fatness and regional fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2446-2454.
15. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006).
16. Carranza MJ, López CSM. El síndrome metabólico en México. *Med Int Mex* 2008;24(4):251-261.
17. Carranza-Madrigal J. Síndrome metabólico, disfunción endotelial, inflamación y microalbuminuria. En: Rubio-Guerra AF. Síndrome metabólico. 1ª ed. México: Nieto Editores, 2008;pp:19-27.
18. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990;12:321-331.
19. Velázquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G, y col. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
20. López CSM, Alveano HJ, Carranza MJ. Prevalencia de síntomas depresivos en síndrome metabólico. *Rev Fac Nac Salud Pública* 2008;26(2):124-133.
21. Dumbbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, Philpot B, et al. Depression: An important comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care* 2008;31:2368-2373.
22. Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of Depression with Medical Illness: Does Cortisol Play a Role? *Biol Psychiatry* 2004;55:1-9.
23. Vaccarino V, McClure C, Johnson D, Sheps DS, et al. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosomatic Medicine* 2008;70:40-48.

#### Fe de erratas. Número 4-2010

Nos disculpamos porque en el número 2 del volumen 26 en las páginas 167 a 170 indebidamente no aparecieron completos los nombres de los autores del artículo *Representación del médico y la práctica médica en el arte (primera parte)*, indebidamente no apareció el nombre del Dr. Sergio Emilio Prieto Miranda. La segunda parte del artículo, aparecida en el número 3 del mismo volumen en las páginas 269 a 272, aparecieron ya correctamente los nombres de los autores Carmen Vitaliana Vidaurre Arenas, Sergio Emilio Prieto Miranda y Manuel Vázquez Vidaurre.

## Encuesta de opinión sobre donación de órganos 2009

Tania Teresa Mora Arias,\* Federico Leopoldo Rodríguez Weber,\*\* Pamela Alejandra Salcido de Pablo,\*  
María Alejandra González Patiño,\*\*\* María Micaela Martínez Balbuena,\* Pablo Adrián Sánchez Reyes\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** actualmente el trasplante de órganos y tejidos es una alternativa eficaz para el tratamiento de muchos pacientes. Sin embargo, existen muchas barreras sociales, psicológicas y religiosas, entre otras, que dificultan el proceso de donación de órganos. A nivel mundial las encuestas han arrojado como principales barreras; la falta de información, seguida de miedo a la mutilación.

**Objetivo:** conocer la opinión de los usuarios de los servicios clínicos (población general) y del personal de enfermería del Hospital Ángeles Pedregal en torno a la donación de órganos.

**Material y método:** estudio prospectivo, observacional, descriptivo, de grupos paralelos, efectuado mediante la aplicación de una encuesta no validada sobre la actitud hacia la donación de órganos. Se aplicaron 200 encuestas a dos poblaciones del Hospital Ángeles Pedregal.

**Resultados:** se encontró que 90% (n = 180) de la población encuestada estaría dispuesta a donar sus órganos o tejidos después de la vida. La mediana de edad fue de 35 años y 74.5% del sexo femenino. De los dispuestos a donar sus órganos 73% (n=127) también estaría dispuesto a donar los órganos de sus familiares (p < 0.0001). El 60.6% considera como principal obstáculo la falta de información (p= 0.038).

**Conclusion:** los resultados sugieren, en general, una buena disposición a la donación con mayor conocimiento al respecto en el grupo de enfermería. Hace falta más difusión del proceso de donación de órganos a toda la población para mejorar su actitud y sensibilizarlos en relación con este problema mundial.

**Palabras clave:** donación de órganos, encuesta de opinión, actitudes sobre la donación de órganos.

### ABSTRACT

**Background:** Currently the organ and tissue transplantation is an effective alternative for the treatment of many patients. However there are many barriers such as social, psychological and religious, among others that prevent the process of organ donation. Worldwide surveys have yielded as major barriers, lack of information, followed by fear of mutilation.

**Objective:** To ascertain the views of users of clinical services (general population) and the nursing staff of the Hospital Angeles del Pedregal about organ donation.

**Material and methods:** We conducted a prospective, observational, descriptive, parallel group, by applying a non-validated survey on attitudes toward organ donation. We applied 200 survey to two populations of the Hospital Angeles del Pedregal.

**Results:** 90% (n 180) of the population surveyed would be willing to donate their organs or tissues after life. The median age was 35 years old and 74.5% were female. Of those willing to donate their organs 73% (n127) would also be willing to donate the organs of their relatives (p < 0.0001). 60.6% considered the main obstacle the lack of information (p= 0.038).

**Conclusion:** The results generally suggest a good disposition to the donation, observing greater knowledge in the nursing group. Is required to make more widespread organ donation process to the entire population to improve their attitude and raise their awareness to this global problem.

**Key words:** Organ donation, opinion survey, attitudes toward organ donation.

\* Residente de Medicina Interna, Universidad La Salle. Hospital Ángeles Pedregal.

\*\* Jefe de Enseñanza y profesor adjunto del Curso de Medicina Interna Hospital Ángeles Pedregal

\*\*\* Medico Interno de Pregrado Universidad La Salle. Hospital Ángeles Pedregal

Correspondencia: Dra. Tania Teresa Mora Arias. Sur 79 A núm. 408, colonia Ampliación Sinatel. México 09470, DF. Correo electrónico: tanmora03@yahoo.com.mx

Recibido: 10 de noviembre, 2010. Aceptado: mayo, 2010.  
Este artículo debe citarse como: Mora-Arias MT, Rodríguez-Weber FL, Salcido de Pablo PA, González-Patiño MA y col. Encuesta de opinión sobre donación de órganos 2009. Med Int Mex 2010;26(4):313-318.  
[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

En 1963 se realizó en México el primer trasplante renal, lo que dio inicio a una nueva era en la Medicina de nuestro país. En la República Mexicana se ha documentado la necesidad de aumentar la disponibilidad de órganos con fines de trasplante pero desgraciadamente las dificultades para la procuración y disposición de los órganos continúan siendo muchas, lo que impide que los trasplantes sean un recurso accesible.<sup>1</sup>

La actitud negativa de la población general hacia la donación de órganos ha sido citada como la principal causa de escasez de órganos para donación.<sup>2</sup>

En general, las encuestas de opinión pública han encontrado que, si bien la mayoría de la gente tiene una actitud positiva hacia la donación de órganos, esto rara vez resulta en una acción concreta.<sup>3,4,5</sup> En la mayor parte de los estudios se ha documentado que alrededor de 50 a 70% de los encuestados están de acuerdo en donar sus órganos. Aquí es donde entra la problemática de la organización del sistema de salud pública para captar a esos pacientes e iniciar el proceso de procuración de los órganos, como se demostró en el estudio de Schauenburg, en donde la diferencia en las donaciones entre población española y alemana no se centró en las diferencias de opinión de la población si no tal vez en el sistema de salud de ambos países.<sup>6</sup>

La encuesta realizada en 1983 por la Kidney Foundation of Canada consideró que mientras 90% de los encuestados estuvo de acuerdo con el concepto de donación de órganos, sólo 20% tenía tarjeta de donador.<sup>5,7</sup>

Existen varios factores que pueden disuadir a las personas de donar órganos, entre los más mencionados están: el miedo, los prejuicios, la ignorancia o simplemente falta de información.<sup>8</sup> A pesar de las campañas nacionales e internacionales de educación dirigidas a la población en general y al personal de salud, la tasa de rechazo a la donación de órganos y tejidos para trasplante sigue siendo muy elevada, especialmente entre la población con menos escolaridad.<sup>8,9</sup>

En otros estudios, los médicos, enfermeras y estudiantes de medicina fueron entrevistados acerca de sus actitudes acerca del proceso de donación. Este grupo expuso una actitud más positiva, así como mayor voluntad a donar órganos.<sup>10</sup> Aunque, al parecer, los médicos tienen mejor disposición a donar sus órganos, en comparación con el personal de enfermería.<sup>8,11</sup>

Con el fin de mejorar la actitud hacia la donación, es necesario proporcionar información adecuada a la totalidad de la sociedad que aliente una base sólida a favor de la donación, ya que las listas de espera son cada vez más grandes no sólo en nuestro país sino en todo el mundo.

Esa es la razón por la que se decidió levantar esta encuesta, para conocer las actitudes y conocimientos de la población que acude y labora en el Hospital Ángeles Pedregal acerca de la donación de órganos y tejidos para así evaluar si ha habido cambios en la visión en general de dicha población en los últimos seis años, y conocer, de acuerdo con nuestra población, cuáles son los principales

obstáculos para la donación de órganos en nuestro país y entre nuestra comunidad.

## OBEJTIVO

Medir de forma cualitativa las actitudes de la población encuestada (personal de enfermería y usuarios de los servicios clínicos) en el Hospital Ángeles Pedregal en torno a la donación de órganos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio efectuado en las áreas de servicios clínicos y consulta externa del Hospital Ángeles Pedregal. Se aplicó una encuesta del Instituto Mexicano del Seguro Social<sup>12</sup> (IMSS), Fundación Nacional de Trasplantes (FUNAT), Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), no validada y modificada por Rodríguez Weber y Monteón en 2004.<sup>13</sup> Dicha encuesta fue anónima y autoaplicada, consiste en 14 preguntas divididas en cuatro categorías, además de los datos demográficos (edad, sexo, escolaridad). Las cuatro categorías eran las siguientes: I. Conocimiento del problema; II. Actitudes hacia el proceso de donación; III. Acciones personales realizadas; IV. Expectativas en torno al proceso de trasplante de órganos.

La encuesta se aplicó a personal de enfermería y a pacientes o familiares de los mismos que asistían a la consulta externa general de algunos consultorios del hospital (población general). Se realizaron 200 encuestas, 100 al personal de enfermería y 100 a la población general.

### Análisis estadístico

La información se almacenó en una base de datos y se analizó mediante el software estadístico SPSS (versión 15.0). Se realizó el análisis descriptivo de cada una de las variables. Se hizo la prueba de la T de Student y ji al cuadrado con análisis bivariado. Una  $p < 0.5$  se consideró estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Doscientos encuestados completaron el estudio. La mediana de edad, en general, fue de 35 años, de los cuales 74.5% (n=149) eran del sexo femenino y 25.5% (n=51) del masculino. En el Cuadro 1 se incluyen las características demográficas de la población. El 67% (n=134) de la

**Cuadro 1.** Características demográficas

	<i>Personal de enfermería % (n)</i>	<i>Población general % (n)</i>
<b>Sexo</b>		
Femenino	42.5% (n=85)	32% (n=64)
Masculino	7.5% (n=15)	18% (n=36)
<b>Grupo de edad</b>		
Menor 20 años	2.5% (n5)	2.5%(n5)
21-30 años	22.5% (45)	8.5% (n17)
31-40 años	15.5% (n31)	18% (n36)
41-50 años	7.5% (n15)	10.5% (n21)
51-60 años	1.5% (n3)	7% (n14)
Mayor de 61 años	0.5% (n1)	3.5% (n7)
<b>Escolaridad</b>		
Licenciatura	27.5% (n55)	39.5% (n79)
Carrera técnica	16.5% (n33)	3.5% (n7)
Preparatoria	5.5% (n11)	5% (n10)
Básica	0.5% (n1)	2% (n4)

población encuestada contaba con estudios de licenciatura, 20% (n=40) con carrera técnica y 13% (n=26) estudios medio superior y básico.

En cuanto a las preguntas de la categoría I, sólo 14% (n=28) de los encuestados conocían a alguien cercano que requiriera un trasplante y sólo 8.5% (n=17) conocían a alguien que había donado un órgano.

En el Cuadro 2 se especifica el conocimiento en cuanto al tipo de órganos/tejidos de los cuales se realizan trasplantes en México.

Se observó que, en general, se tiene más conocimiento en cuanto a la donación de órganos, sobre todo riñón, corazón e hígado en comparación con la donación de tejidos. El conocimiento de los órganos y tejidos de los cuales se realizan trasplantes es mayor entre el grupo de enfermería que entre la población general. El 53.7% (n=87) del personal de salud, a diferencia de la población general 46.3% (n=75),  $p=0.023$ , saben de la realización de trasplante de corazón en nuestro país. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el conocimiento de trasplante de hígado y médula ósea con  $p < 0.058$  y  $0.002$ , respectivamente.

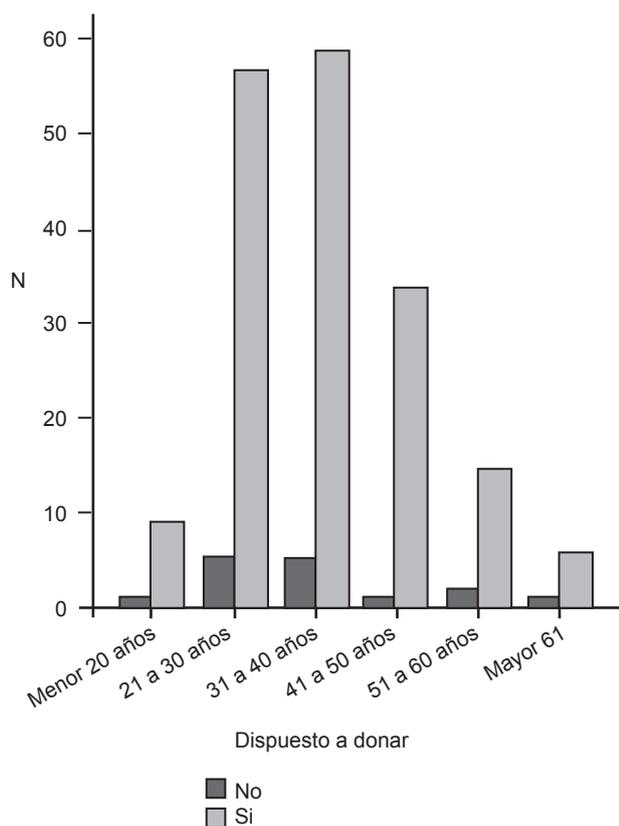
En la categoría II se analizan las actitudes de la población hacia el proceso de donación. El 85% (n=171) de los encuestados está de acuerdo en que la Ley General de Salud establezca el carácter de donador en los ciudadanos

**Cuadro 2.** Conocimiento de órganos y tejidos para donación

	<i>Personal de enfermería %</i>	<i>Población general %</i>	<i>Total % (n)</i>
<b>Órganos</b>			
Riñón	95	94	94.5% (189)
Pulmón	28	23	25.5% (51)
Corazón	87	75	81% (162)
Hígado	77	66	71.5% (143)
Páncreas	16	17	16.5% (33)
<b>Tejidos</b>			
Válvula cardíaca	27	19	23% (46)
Piel	51	42	46.5% (93)
Hueso	23	23	23% (46)
Córnea	92	87	89.5% (179)
Médula ósea	77	56	66.5% (133)

mexicanos, siempre y cuando exprese su voluntad; sólo 14% (n=28) no está de acuerdo con lo establecido por la ley. El 90% (n=180) de la población encuestada estaría dispuesta a donar sus órganos o tejidos después de la vida, sólo 7.5% (n=15) no estaría dispuesto y 2.5% (n=5) se encuentra indeciso, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos estudiados, ni entre sexo.

En cuanto a los grupos de edad, como se observa en la Figura 1, la mayoría de los encuestados se encontraba entre los grupos de 21 a 30 y 31 a 40 años de edad, y en cada grupo se encontró una disposición a donar de 91.9 y 92%, respectivamente. El grupo de edad con menor disposición a la donación fue el de entre 51 a 60 años y mayor a 61 años con 11.8 y 14.3%, respectivamente. En el Cuadro 3 se observa la disposición a donar según grupos de edad. El grado de escolaridad parece no afectar en cuanto a la decisión de donar sus órganos, de los 15 encuestados que no están dispuestos a donar 7.6% (n=10) tenía licenciatura y el resto carrera técnica. Llama la atención que la disposición a donar los órganos de sus familiares es sustancialmente menor a la disposición de donar los propios, encontrando así que sólo 65.5% (n=131) estaría dispuesto, 29.5% (n=59) no está dispuesto a donar los órganos de sus familiares y 5% (n=10) se encuentra indeciso. De los participantes dispuestos a donar sus propios órganos 73% (n=127) también estaría dispuesto a donar los órganos de sus familiares con una  $p < 0.0001$ . Los participantes consideraron que los tres obstáculos para que se realicen trasplantes en México son: en primer lugar (58%) falta de

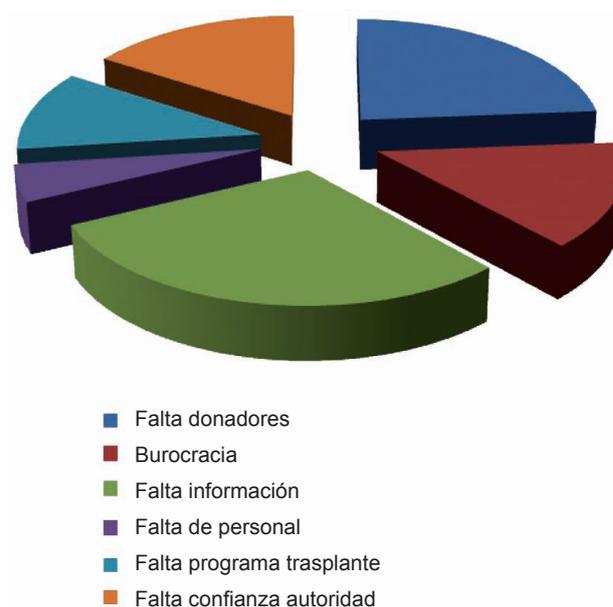


**Figura 1.** Disposición a la donación de acuerdo con los grupos de edad

**Cuadro 3.** Disposición a la donación de órganos-tejidos según grupos de edad

Grupo de edad	Dispuestos a donar % (n)	No dispuestos a donar % (n)
Menores de 20 años	4.5% (n9)	0.5% (n1)
21-30 años	28.5% (n57)	2.5% (n5)
31-40 años	29.5 5 (n59)	2.5% (n5)
41-50 años	17% (n34)	0.5% (n1)
51-60 años	7.5% (n15)	1% (n2)
Mayor de 61 años	3% (n6)	0.5% (n1)

información a la población, seguido de falta de donadores (46.5%) y por último falta de confianza en las autoridades de salud (31%). De la población dispuesta a donar 60.6% (n=109) considera que el principal obstáculo es la falta de información con una  $p = 0.038$ . En la Figura 2 se encuentran los principales obstáculos para la donación en México, según los encuestados.



**Figura 2.** Principales obstáculos para la donación en México

En la categoría III se analizan las acciones personales en torno al proceso de donación, sólo 8.5% (n=17) cuenta con tarjeta de donador voluntario. Sólo 40% (n=80) de la población encuestada había donado sangre previamente. Es de hacer notar que los participantes que no están dispuestos a donar sus órganos también son el grupo que en menor proporción ha donado sangre en 66.7% (n=10). El grupo de población general dona más sangre 52.5% (n=42) en comparación con el personal de enfermería con 47.5 % (n=38), aunque sin diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.333$ ).

En la categoría IV se analizan las expectativas en torno al proceso de donación, al 88.5% (n=177) le gustaría que en nuestra institución se realizaran más donaciones de pacientes fallecidos y 97.5% (n=195) desearía se les proporcione mayor información acerca de la donación y trasplante de órganos.

## DISCUSION

De acuerdo con este trabajo, pueden encontrarse muchos datos interesantes, sobre todo al comparar los resultados del estudio realizado en 2004.<sup>13</sup> Inicialmente, en cuanto al conocimiento del problema, en este estudio la población general conoce más de los tipos de órganos y tejidos de los que se realizan trasplantes, con una diferencia

importante en el conocimiento de trasplante de hígado, córnea, piel y médula ósea. El personal de salud conoce más acerca de este tema, aunque desgraciadamente aún falta mayor difusión de algunos trasplantes, sobre todo de tejidos, incluso entre el personal de salud. Uno de los avances advertidos entre ambas encuestas es la cantidad de personas dispuestas a la donación de órganos-tejidos. En el estudio de 2004 sólo 74% de los encuestados estaba dispuesto a donar, mientras que en este estudio 90% de la población encuestada estaba dispuesta, esto sin lugar a dudas hace referencia al cambio en la percepción y conocimiento del tema. En realidad, se esperaba que el personal de salud al estar más sensibilizado con el tema tuviera mayor disposición al trasplante, siendo prácticamente igual entre ambos grupos, de ahí la importancia de aumentar la información impartida en nuestro hospital al personal de salud, puesto que son ellos los que inicialmente entrarán en contacto con familiares de probables donadores. No sólo el médico debe estar informado sino todo el personal que labora en el hospital, incluidas las enfermeras y el personal administrativo. En donde al parecer también ha habido avances es en la disposición a donar los órganos de los familiares. En el estudio de 2004 sólo 37.5% estaba dispuesto en comparación con 65% en el estudio actual, además de una importante disminución en la cantidad de personas indecisas. Esto tal vez refleja que el tema de la donación se ha discutido también entre las familias, lo que permite que se conozcan los deseos de sus familiares al respecto. Como se demostró en el estudio de Ríos,<sup>11</sup> haber discutido el tema de donación con la familia era una variable a favor de la actitud hacia la donación con  $p=0.007$ .

Por desgracia, aún no se ha avanzado en el tema de las tarjetas de donador voluntario. En el estudio actual sólo 8.5% de los participantes la tenían en comparación con 6.5% en el estudio del 2004. En mayor proporción, los participantes están interesados en que en nuestra institución se realicen donaciones y trasplantes de órganos y 97% está interesado en recibir más información al respecto.

Numerosos estudios han demostrado que cuanto más se informa a la población sobre los diversos aspectos de la donación de órganos, tanto médicos como legales, mayor es su voluntad para donar órganos propios o los de un pariente cercano.<sup>8,9</sup>

## CONCLUSIONES

Puede concluirse que en este estudio 90% de la población está dispuesta a donar sus órganos-tejidos después de la muerte, sólo donarían los órganos de sus familiares 65.5 y 73% de los dispuestos a donar sus propios órganos también donarían los de sus familiares ( $p < 0.0001$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la disposición a donar y el ser personal de salud, edad, sexo y grado de escolaridad. El 60.6% de la población dispuesta a donar sus órganos considera que el principal obstáculo para su realización es la falta de información ( $p=0.038$ ). Sólo 8.5% de los encuestados tenía tarjeta de donador voluntario. En general, el conocimiento sobre los órganos y tejidos de los cuales se realizan trasplantes en nuestro país es mayor entre el personal de enfermería, en particular para el trasplante de corazón, hígado y médula ósea ( $p=0.23, 0.058$  y  $0.002$ , respectivamente).

Hace falta mayor difusión del proceso de donación y procuración de órganos y tejidos al público en general y al personal de salud, ya sea mediante trípticos, información a través de los medios de comunicación, cursos y conferencias sobre el tema. Facilitar el conocimiento de la legislación mexicana en el tema de la donación de órganos y trabajar en la misma para hacerla más explícita. Conocer la opinión de las diferentes corrientes religiosas, sobre todo la católica, en nuestro país, ya que de acuerdo con lo referido en la bibliografía no sólo la religión católica sino muchas más están a favor de la donación de órganos,<sup>14,15</sup> lo cual tiene una repercusión importante en la opinión de nuestra población. Romper con los conceptos de muerte cerebral y mutilación mediante la información veraz y diagnóstico más temprano. Iniciar la educación acerca de la donación desde la infancia puede ser una herramienta eficaz no sólo para informar a las nuevas generaciones sino para, indirectamente, corregir la falta de información y las dudas entre las familias de los niños.<sup>15</sup> Y, por último, es muy importante promover la discusión del tema en el núcleo familiar para así conocer los deseos de nuestros familiares y respetar sus decisiones en caso de enfrentarnos con esta problemática mundial.

## REFERENCIAS

1. Zepeda-Romero LC y col. Resultados de una encuesta sobre donación y trasplante de órganos en la zona me-

- tropolitana de Guadalajara, México. *Salud Publica Mex* 2003;45:54-57.
2. Robinette MA, Marshall WJS, Arbus GS, et al. The donation process. *Transplant Proc* 1985;17(suppl 3):45-65.
  3. Manninen DK, Evans RW. Public attitudes and behavior regarding organ donation. *JAMA* 1985;253:3111-3115.
  4. Richardson KE. Attitudes toward organ donation and transplantation at an urban university. *Dialysis Transplant* 1982;11:1058-1062.
  5. Gilmore A. Procuring donor organs: firm but friendly encouragement required. *Can Med Assocj* 1986;134:932-937
  6. Schauenburg AH. Public Knowledge and Attitudes on Organ Donation Do Not Differ in Germany and Spain. *Transplantation Proceedings* 2006;38:1218-1220.
  7. Evers S, Farewell VT, Halloran PF. Public awareness of organ donation. *CMAJ* 1988;138.
  8. Ríos-Zambudio C, et al. What Is the Attitude of Hospital Transplant-related Personnel toward Donation? *J Heart Lung Transplant* 2006;25:972-976.
  9. Cheung AHS, Alden DL, Wheeler MS. Cultural attitudes of Asian Americans toward death adversely impact organ donation. *Transplant Proc* 1998;30:3609.
  10. Bunzel B, Smeritschnig B. Attitudes and considerations surrounding the issue of organ transplantation -a survey of medical students. *Acta Chir Austriaca* 1999;111:116.
  11. Bogh L, Madsen M. Attitudes, knowledge, and proficiency in relation to organ donation: a questionnaire-based analysis in donor hospitals in Northern Denmark. *Transplantation Proceedings* 2005;37:3256-3257.
  12. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Nacional de Trasplantes, Fundación Nacional de Trasplantes. *Encuesta de Actitudes Hacia el Trasplante de Órganos*. México, 2003.
  13. Rodríguez-Weber F, Monteón-Batalla I. Encuesta de opinión sobre la donación de órganos. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2004;2(1):7-12.
  14. Cantarovich F, Heguilén R, Abbud-Filho M, et al. An international opinion poll of well-educated people regarding awareness and feelings about organ donation for transplantation. *European Society for Organ Transplantation* 2007;20:512-518.
  15. Cantarovich F. Public Opinion and Organ Donation Suggestions for Overcoming Barriers. *Annals of Transplantation* 2005;10(1):25.

## Epidemiología y manejo del paciente crítico con infección por influenza A H1N1 en el Hospital Ángeles Pedregal

Enrique Díaz Greene, \* Federico Rodríguez Weber, \*\* Carmen Ojeda-López, \* Pamela Salcido de Pablo\*

### RESUMEN

**Objetivo:** describir los factores demográficos y clínicos en los pacientes críticos con infección por influenza AH1N1 (s-AH1N1), la estrategia implantada y su asociación con morbilidad y mortalidad en esta población de pacientes.

**Material y método:** estudio retrospectivo, observacional y analítico efectuado con 29 pacientes con infección probable o confirmada (mediante PCR) por s-AH1N1 ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, entre abril y noviembre de 2009.

**Resultados:** los pacientes estudiados eran jóvenes ( $43 \pm 16$  años), con ataque al estado general, fiebre, tos, disnea y cianosis. La comorbilidad más frecuente fue la obesidad en 25% de los casos. Los pacientes que fallecieron tenían menor edad, menor presión arterial media y concentraciones de creatinina más elevadas que los que sobrevivieron. Todos los pacientes recibieron tratamiento con inhibidor de neuraminidasa durante 5 días, antibióticos y 3 (37.5%) de ellos requirieron ventilación mecánica.

**Conclusiones:** el virus de la influenza A H1N1 tiene predisposición por pacientes jóvenes, con comorbilidades asociadas, la más frecuente es la obesidad. Tiene peor pronóstico el hecho de tener insuficiencia renal e hipotensión arterial al ingreso. Los pacientes tratados con antiviral a su ingreso, antibiótico y probablemente esteroides intravenosos, tienen mejor evolución.

**Palabras clave:** influenza AH1N1, paciente crítico, mortalidad, pronóstico

### ABSTRACT

**Objective:** To describe clinical and demographical factors in critically ill patients with influenza AH1N1 (s-AH1N1), and to evaluate the correct management, and the relation with mortality and morbidity.

**Material and Method:** Retrospective study of 29 critically ill patients with probable or confirmed infection (by PCR) with s-AH1N1 in Hospital Angeles Pedregal in Mexico city, infection that occurred between April and November of 2009.

**Results:** All studied patients were young ( $43 \pm 16$  years old), that presented fever, cough, dispnea, and cyanosis. The most frequent comorbidity associated was obesity, which occurred in 25% of cases. The patients that died were younger, had hypotension and elevated creatinine levels. All patients used neuraminidase inhibitors for five days, and antibiotic therapy, and three of them (37.5%) required mechanical ventilation.

**Conclusions:** Influenza A H1N1 virus has predisposition for young patients, especially if they have associated comorbidities, being more frequent the obesity. Patients with renal insufficiency and hypotension have worst prognosis. There is a better evolution in patients treated with antiviral drugs, antibiotics, and possibly intravenous steroid.

**Key words:** influenza AH1N1, critically ill, mortality, prognosis

\* Médico especialista en Medicina Interna y Medicina Crítica.

\*\* Médico especialista en Medicina Interna.

\*\*\* Residente de Medicina Interna.  
Hospital Ángeles Pedregal, Universidad La Salle, México. DF

Correspondencia: Dr. Enrique Díaz Greene. Hospital Ángeles Pedregal.

Recibido: 23 de febrero, 2010. Aceptado: febrero, 2010.  
Este artículo debe citarse como: Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F, Ojeda-López C, Salcido de Pablo P. Epidemiología y manejo del paciente crítico con influenza A H1N1 en el Hospital Ángeles Pedregal. Med Int Mex 2010;26(4):319-323.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

En abril 2009 se detectó la infección en México y Estados Unidos con un genotipo de influenza A H1N1 de origen porcino (s-AH1N1) distinto a la influenza estacional. La diseminación internacional de este virus llevó a que la Organización Mundial de la Salud declarara este evento como pandemia el 11 de junio de 2009; la última pandemia fue hace 41 años.<sup>1</sup> Para el 9 de octubre de 2009 se habían documentado en México 38,505 casos confirmados y 251 defunciones por s-AH1N1,<sup>2</sup> requiriendo en muchos de los casos ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y analítico de los pacientes con infección probable o confirmada por s-AH1N1 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles Pedregal entre abril y noviembre de 2009. Se empleó como documento fuente el expediente clínico y el archivo de laboratorio de cada paciente.

Se emplearon las definiciones del CDC para: 1) Caso sospechoso de infección por s-AH1N1: paciente con síntomas clínicos de infección por s-AH1N1: fiebre, tos, faringodinea, mal estado general, cefalea; 2) Caso probable de infección por influenza AH1N1: paciente con prueba de laboratorio positiva para influenza A, no tipificable con o sin síntomas clínicos; y 3) Caso confirmado de infección por s-AH1N1: paciente con confirmación por laboratorio de infección por virus H1N1 con o sin síntomas clínicos mediante PCR en tiempo real, cultivo viral o incremento en cuatro veces de anticuerpos neutralizantes contra virus H1N1.<sup>3</sup>

### Análisis estadístico

Se presentan los datos descriptivos de: frecuencias (porcentajes) para variables discretas y medias  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIQ) para variables continuas. Se aplicó la prueba de la T de Student para dos muestras o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y prueba exacta de Fisher para variables nominales. Se empleó el programa SPSS v15.01 (SPSS Inc. Chicago IL, EUA). Se consideraron con significancia estadística valores de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

En el periodo de abril a noviembre de 2009 ingresaron 36 pacientes críticos a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles Pedregal con sospecha de infección por influenza AH1N1. De estos pacientes se excluyeron siete que no tenían datos de infección respiratoria.

Se estudiaron 29 pacientes, 25 hombres (86.2%) y 4 mujeres (13.7%), con edad promedio de  $59.4 \pm 18.9$  años. Se aplicó una prueba rápida de influenza en 13 (44.8%) de los casos, resultando positiva en 3 de ellos (23% de las pruebas aplicadas).

Se realizó PCR para influenza en 12 (41.3%) de los casos, que resultó positiva en 6 de ellos (50%) para s-

AH1N1 y en otro (8.3%) para influenza A estacional. En uno de los pacientes la primera muestra realizada resultó negativa para s-AH1N1 por PCR, pero fue positiva al repetirse durante la primera semana de internamiento.

Se analizaron los casos probables (2=6.89%) y confirmados (6=20.68%). Las características de la población estudiada están en el Cuadro 1.

La edad promedio de los casos fue de  $43 \pm 16$  años, el 100% eran varones, con un tiempo promedio de evolución de los síntomas de  $5 \pm 2.3$  días a su llegada a urgencias. El síntoma más frecuente fue: ataque al estado general en 8 (100%), tos en 7 (87.5%), que fue productiva en 5 (62.5%), disnea en 7 (87.5%), fiebre en 7 (87.5%) y cianosis en 4 (37.5%) de los casos.

El 62.5% de los pacientes tenía alguna comorbilidad; la más frecuente fue la obesidad en 2 (25%) con un índice de masa corporal promedio de todos los casos de 27.75. Otras enfermedades asociadas fueron EPOC y neoplasias (Cuadro 2). Las características clínicas y de laboratorio al ingreso de los pacientes se muestran en el Cuadro 3.

Se realizaron cultivos de secreción bronquial en 6 (75%) de los pacientes durante su estancia intrahospitalaria, y resultaron positivos en 66.66% de ellos. Los microorganismos aislados se enlistan en el Cuadro 4.

El 100% de los pacientes recibió oseltamivir a dosis de 75 mg dos veces al día durante cinco días y en uno de los casos se agregó ribavirina. Todos los pacientes recibieron, además, antibióticos (principalmente betalactámicos, macrólidos y quinolonas) y 2 (25%) de ellos antifúngicos. En 4 (50%) de los casos se administraron esteroides. Se requirió ventilación mecánica en 5 (37.5%) de los casos, durante una mediana de 2 (RIQ 0.5-12) días.

Fallecieron 3(37.5%) de los pacientes con una edad media de  $28 \pm 12$  años (Figura 1), con una mediana de 13.0 (RIQ 2.0-14.0) días de estancia intrahospitalaria, comparado con una edad media de  $51 \pm 9$  años y una mediana de 7 (RIQ 4.0 – 12.0) días de estancia intrahospitalaria en los supervivientes.

## DISCUSIÓN

En el periodo de abril a noviembre de 2009 se confirmó la infección por s-AH1N1 en 234 pacientes hospitalizados en el Hospital Ángeles Pedregal e infección por influenza A en 7, que fueron los pacientes críticos; 2.46% de todos

**Cuadro 1.** Características de los pacientes con infección por s-AH1N1 probable o confirmada de acuerdo con la supervivencia

	Total n=8	No supervivientes n=3	Supervivientes n=5	
Edad, media $\pm$ DE, años	43 $\pm$ 16.0	28 $\pm$ 12.0	51 $\pm$ 9.0	P= 0.016
Género masculino, n (%)	8 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	
Tabaquismo, n (%)	2 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	P=1.000
Estancia hospitalaria, mediana (RIQ)	9.5 (3.0-13.5)	13 (2.0-14.0)	7 (4.0-12.0)	P=0.655
<b>Síntomas</b>				
Tiempo de inicio, mediana (RIQ), días	5.5 (3.5-7.0)	7 (1.0-7.0)	5 (5.0-6.0)	P=0.645
Ataque al estado general, n (%)	8 (100.0%)	3 (100%)	5 (100.0%)	
Tos, n (%)	7 (87.5%)	3 (100.0%)	4 (80.0%)	P=1.000
Fiebre, n (%)	7 (87.5%)	2 (66.7%)	5 (100.0%)	P=0.375
Disnea, n (%)	7 (87.5%)	3 (100%)	4 (80.0%)	P=1.000
Expectoración, n (%)	5 (62.5%)	1 (33.3%)	4 (80.0%)	P=0.464
Mialgias, n (%)	3 (37.5%)	2 (66.7%)	1 (20.0%)	P=0.464
Síntomas gastrointestinales, n (%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	P=0.375
Cianosis, n (%)	4 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (60.0%)	P=1.000
Odinofagia, n (%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	P=0.375
<b>Prueba rápida de influenza</b>				
Positiva, n (%)	3 (37.5%)	1 (33.3%)	2 (40%)	P=1.000
No realizada, n (%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (20%)	
<b>PCR para influenza AH1N1</b>				
Positiva, n (%)	6 (75%)	3 (100%)	3 (60%)	P=1.000
No realizada, n (%)	1 (12.5%)	0 (0%)	1 (20%)	

los casos confirmados de s-AH1N1 y 14.28% de influenza A internados en este centro.

La hospitalización por s-AH1N1 ocurre en todos los grupos de edad, pero la edad media es discretamente mayor al compararse con la de todos los casos (15-42 años). Son pocas las personas de edad avanzada (>65 años) que se encuentran entre los hospitalizados, con mayor mortalidad en mayores de 40 años.<sup>5</sup> La edad media de los pacientes en estado crítico en este estudio fue menor, como ha sido descrito por otros autores. A diferencia de lo encontrado en población canadiense,<sup>6</sup> en México las defunciones ocurren en pacientes de menor edad,<sup>7</sup> incluida la subpoblación de pacientes críticos, como ha sido reportado por Domínguez-Cherit et al.<sup>8</sup>

Los síntomas iniciales en nuestros pacientes fueron similares a los reportados en la bibliografía, fueron más frecuentes la fiebre, los síntomas respiratorios y el ataque

al estado general, y menos los síntomas gastrointestinales, que los pacientes de otros países.<sup>9</sup> La comorbilidad asociada con más frecuencia es la obesidad, que en nuestra población fue menor a lo reportado,<sup>6,8</sup> sin relación con mayor mortalidad comparada con pacientes no obesos.

Los pacientes que fallecieron tuvieron menor presión arterial media al ingreso y mayores concentraciones de azoados. La hipotensión ha sido descrita por otros autores con mayor mortalidad, dentro del espectro de disfunción orgánica,<sup>8</sup> no así la elevación de azoados. Los pacientes que fallecieron presentaron menores cifras leucocitarias, con predominio linfocítico.

No se encontró relación entre la sobreinfección bacteriana y la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, se recomienda iniciar el tratamiento con antibióticos en todos los pacientes con neumonía viral severa, prefiriendo la combinación de un betalactámico de amplio espectro

**Cuadro 2.** Principales comorbilidades en la población de acuerdo con la definición de caso

	Probable/Definitivo <i>n</i> = 8	Sospechoso <i>n</i> (%) de pacientes <i>n</i> =16	Total <i>n</i> =24
Cualquier comorbilidad	5 (62.5%)	12 (75.0%)	17 (70.8%)
Obesidad	2 (25.0%)	2 (13.3%)	4 (16.7%)
Diabetes tipo 1 o 2	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Hipertensión	0 (0.0%)	7 (43.8%)	7 (29.2%)
Neoplasias	1 (12.5%)	3 (18.8%)	4 (16.7%)
EPOC	1 (12.5%)	4 (25.0%)	5 (20.8%)
Enfermedad autoinmunitaria	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)
Insuficiencia renal crónica	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)
Enfermedad neurológica	1 (12.5%)	2 (13.3%)	3 (12.5%)
Poliomielitis	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Esclerosis múltiple	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)
Parkinson	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (4.2%)
Enfermedad cardíaca	0 (0.0%)	5 (31.3%)	5 (20.8%)
Cardiopatía isquémica	0 (0.0%)	2 (12.5%)	2 (8.3%)
Arritmias	0 (0.0%)	3 (18.8%)	3 (12.5%)

**Cuadro 3.** Características clínicas y tratamiento de los casos de infección por s-AH1N1 probable o confirmada de acuerdo con la supervivencia

	No sobrevivientes <i>n</i> =3	Sobrevivientes <i>n</i> =8	
<b>Características clínicas al ingreso</b>			
Frecuencia cardíaca, media ± DE, x min	107.3±11.0	103.4±11.9	P=0.659
Frecuencia respiratoria, media ± DE, x min	24.3±9.3	24.2±37.8	P=0.977
Tensión arterial media, media ± DE, mmHg	63.3 ±14.5	84.7±8.7	P=0.038
Saturación de O <sub>2</sub> , media ± DE, %	67.5±10.6	80.4±18.0	P=0.402
Leucocitos, mediana (RIQ), x 10 <sup>9</sup> /L	5.3 (4.3-29.3)	6.4 (4.8-6.5)	P=0.881
Neutrófilos totales, media ± DE, x 10 <sup>9</sup> /L	3.6 (0.3-4.4)	5.1 (3.9-5.6)	P=0.118
Linfocitos totales, media ± DE, x 10 <sup>9</sup> /L	5.8 (0.9-9.1)	9.5(7.9-11.6)	P=0.092
BUN, mediana ± DE, mg/dL	28.9±5.0	17.9±6.2	P=0.042
Creatinina, media ± DE, mg/dL	1.3±0.3	1.1±0.3	P=0.341
Cultivo de secreción bronquial positivo	1 (33.3%)	3 (60.0%)	P=0.400
<b>Tratamiento</b>			
Antivirales, n (%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	
Antibiótico, n (%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	
Antifúngico, n (%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	P=1.000
Esteroides, n (%)	1 (33.3%)	4 (80.0%)	P=0.464
Ventilación mecánica, n (%)	3 (100%)	2 (40.0%)	P=0.196

**Cuadro 4.** Microorganismos aislados en los pacientes con influenza AH1N1**Caso 1**

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Candida albicans*

**Caso 2**

*Staphylococcus hominis*  
*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Candida glabrata*

**Caso 3**

*Staphylococcus cohnii*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Candida albicans*

**Caso 4**

*Candida albicans*

con un macrólido o una fluoroquinolona, por al menos diez días.<sup>10</sup> No encontramos asociación entre el número de antibióticos empleado y la mortalidad o estancia intrahospitalaria de los pacientes.

Observamos una tendencia a menor mortalidad con uso de esteroide intravenoso; sin embargo, no tuvo significancia estadística, lo que puede estar relacionado con lo pequeño de la muestra. Los hallazgos patológicos en la infección por s-AH1N1 incluyen cambios relacionados con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en los casos graves,<sup>11</sup> asociándose este síndrome con mayor mortalidad intrahospitalaria, principalmente en los pacientes inmunocomprometidos.<sup>12</sup> Diversos estudios apoyan el uso de esteroide en las fases tempranas (<72h) y tardías (7-14 días) del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, con mejoría en la función pulmonar, disminución en los días de ventilación mecánica y en la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos.<sup>13,14,15</sup>

**CONCLUSIÓN**

La detección temprana de los signos y síntomas de esta enfermedad, la atención médica inmediata, el tratamiento antiviral y la terapia respiratoria agresiva permiten

disminuir la progresión de la enfermedad y la tasa de mortalidad.

**REFERENCIAS**

1. Vaqué RJ, Gil CJ, Brotons AM. Principales características de la pandemia por el nuevo virus influenza A (H1N1). *Medicina Clínica* 2009;133(13):513-521.
2. Secretaría de Salud. Situación actual de la epidemia. <http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/presentacion20091009.pdf>. Consultado el 1 de febrero 2010.
3. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases. Sitio de Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm>. Consultado el 4 de junio 2009.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Update: novel influenza A (H1N1) virus infections-worldwide, May 6, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:453-8.
5. World Health Organization. Situation updates - Pandemic (H1N1) 2009, 9 October, 2009. [http://www.who.int/csr/don/2009\\_10\\_09/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_10_09/en/index.html). Consultado el 4 de febrero 2010.
6. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, et al. Critically ill patients with 2009 Influenza A(H1N1) in Canada. *JAMA* 2009;302(17):1872-1879.
7. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361(7):674-679.
8. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302(17):1880-1887.
9. World Health Organization. Weekly epidemiological record, 2009;84( 21):185-196.
10. British Infection Society; British Thoracic Society; Health Protection Agency; Department of Health. Pandemic Flu: Clinical management of patients with an influenza-like illness during an influenza pandemic. *J Infect* 2006;53 Suppl 1:S1-58.
11. World Health Organization. Situation updates - Pandemic (H1N1) 2009, 9 October, 2009. Disponible en: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_10\\_09/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_10_09/en/index.html). Consultado el 1 de febrero 2010.
12. Li G, Yilmaz M, Kojicic M, Fernández-Pérez E, et al. Outcome of critically ill patients with influenza virus infection. *J Clin Virol* 2009;46(3):275-278.
13. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954-963.
14. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159-165.
15. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-1684.

## Tratamiento de la depresión miocárdica por sepsis con levosimendan. Serie de casos y revisión de la bibliografía

Jaime Aquiles Rincón Villegas,\* Julisa Martínez Monter,\*\* Ignacio Monteón Batalla,\*\*\* Víctor Hugco Córdoba Pluma\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** levosimendan es un inotrópico vasodilatador indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca descompensada. En comparación con otros inotrópicos incrementa la contractilidad miocárdica sin aumentar el consumo de oxígeno, además de ejercer efectos anti-apoptóticos y antiinflamatorios. Sin embargo, la experiencia con este fármaco en pacientes con choque séptico es limitada.

**Objetivo:** reportar los efectos hemodinámicos de levosimendan cuando se indica a pacientes con choque séptico con depresión miocárdica documentada.

**Material y método:** serie de casos de 11 pacientes con choque séptico de origen bacteriano y depresión miocárdica documentada con ecocardiograma, cuyo tratamiento incluyó levosimendan a dosis de 0.05 mcg/kg/min hasta 0.2 mcg/kg/min y tiempos de infusión entre 4 y 156 horas. En un lapso de 48 horas se midieron: presión arterial media, presión venosa central, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno venosa central, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, calificación de APACHE II, pH, exceso de base y lactato arteriales, creatinina y requerimientos de vasopresores. En un subgrupo de cinco pacientes se midieron, también: índice cardiaco, volumen sistólico, resistencias vasculares sistémica y pulmonar, presión pulmonar media, presión de oclusión de arteria pulmonar, aporte y extracción de oxígeno.

**Resultados:** levosimendan mejoró la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de  $33.9 \pm 7.1\%$  a  $50.5 \pm 10.7\%$  ( $p=0.0001$ ), así como el pH arterial, las concentraciones de lactato y exceso de base arterial ( $p<0.05$ ) y disminuyó la resistencia vascular sistémica ( $p=0.009$ ) sin repercusión en la presión arterial media. En el subgrupo de monitoreo invasivo se observó un incremento en el índice cardiaco de  $2.02 \pm 0.1$  L/min/m<sup>2</sup> a  $2.7 \pm 0.5$  L/min/m<sup>2</sup> a las 48 horas ( $p = 0.004$ ), junto con un descenso no significativo en las presiones de llenado auricular izquierdo y derecho. Estos efectos hemodinámicos resultaron en un decremento significativo en las dosis de vasopresores.

**Conclusiones:** en este grupo de pacientes con choque séptico y depresión miocárdica levosimendan revirtió, efectivamente, el síndrome de bajo gasto sin incremento en el requerimiento de vasopresores.

**Palabras clave:** inotrópicos, sensibilizadores de calcio, choque séptico, cardiomiopatía séptica, insuficiencia cardiaca, levosimendan.

### ABSTRACT

**Background:** Levosimendan is an inotropic vasodilator for the treatment of decompensated heart failure. Compared to other inotropic agents, it has been shown to improve myocardial contractility without increasing oxygen requirements, together with anti-apoptotic and anti-inflammatory properties. However, experience with levosimendan in patients with septic shock is limited.

**Objective:** report the hemodynamic effects of Levosimendan when used in patients with septic shock and documented myocardial dysfunction.

**Material and Methods:** Case series of eleven patients with bacterial septic shock and myocardial dysfunction documented by echocardiography, who received Levosimendan at an initial dose of 0.05 mcg/kg to a maximum of 0.2 mcg/kg/min and infusion times between 4 and 156 hours. During a 48 hour observation period the following parameters were measured: mean arterial pressure, central venous pressure, heart rate, central venous oxygen saturation, left ventricular ejection fraction, APACHE II score, arterial pH, base excess and lactate, serum creatinine and vasoactive drugs requirements. Additionally, in a subgroup of five patients the following parameters were also measured: cardiac index, stroke volume, systemic and pulmonary vascular resistance, mean pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure, oxygen delivery and oxygen extraction ratio.

**Results:** Levosimendan significantly improved left ventricular ejection fraction from  $33.9 \pm 7.1\%$  to  $50.5 \pm 10.7\%$  ( $p=0.0001$ ) as well as arterial pH, lactate and base excess and decreased the systemic vascular resistance ( $p=0.009$ ) without affecting mean arterial pressure. In the subgroup of invasive monitoring an increase in cardiac index from  $2.02 \pm 0.1$  L/min/m<sup>2</sup> to  $2.7 \pm 0.5$  L/min/m<sup>2</sup> was observed 48 hours later ( $p = 0.004$ ) together with a non significant decrease in left and right atrial pressures. These beneficial hemodynamic effects resulted in significantly decreased catecholamine requirements.

**Conclusions:** In this group of septic shock patients with myocardial dysfunction it was effective in reversing low cardiac output syndrome without increasing catecholamine requirements.

**Key words:** Inotropes, calcium sensitizers, septic shock, septic cardiomyopathy, heart failure, levosimendan.

El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca estuvo centrado durante años en el uso de agentes beta agonistas e inhibidores de la fosfodiesterasa. Estos medicamentos promueven la entrada de calcio al miocito al incrementar las concentraciones de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) intracelular a través de un aumento en su producción o al inhibir su degradación. Esta elevación de las concentraciones de calcio intracelular produce un balance energético positivo con incremento en el consumo de oxígeno miocárdico.<sup>1,2</sup> Se ha reportado que las concentraciones elevadas de AMPc y calcio intracelular son cardiopélicas<sup>3</sup> y que las concentraciones elevadas de calcio son arritmogénicas al producir alteraciones en la electrofisiología de los miocitos.<sup>4,5</sup> Como efecto secundario, estas condiciones elevan las demandas celulares de energía y el consumo miocárdico de oxígeno.<sup>6,7</sup> Si bien estos agentes son útiles durante la exacerbación aguda de la insuficiencia cardiaca a corto plazo, se ha reportado que causan progresión de la enfermedad y aumento de la mortalidad.<sup>8-11</sup> Por esta razón, la atención se ha desviado ahora hacia los agentes sensibilizadores de calcio, los cuales mejoran el desempeño del miocardio sin elevar las concentraciones de calcio intracelular o AMPc.

Levosimendan es un agente farmacológico de última generación con un mecanismo de acción dual; por un lado, durante la sístole incrementa la contractilidad miocárdica a través de la sensibilización al calcio de los miofilamentos cardiacos por una unión calcio dependiente a la troponina

C, sin requerir incrementos en la concentración basal del ión, lo cual mejora la contracción a un bajo costo energético;<sup>12,13</sup> por otro lado, durante la diástole este efecto de sensibilización disminuye debido al descenso en la concentración de calcio, que no causa deterioro de la relajación diastólica sino que, por el contrario, la mejora.<sup>13,14,15</sup> Ya que levosimendan, a diferencia de otros agentes inotrópicos, no produce sobrecarga diastólica de calcio, tiene la ventaja de no causar disfunción del miocito cardiaco, arritmias o incremento en el consumo de energía.<sup>16</sup> La amplificación de la respuesta del miofilamento al calcio resulta en aumento en la formación de puentes cruzados y en mejor contractilidad. Debido a que la formación de puentes cruzados depende de la presencia de calcio, no hay un deterioro en la relajación miocárdica durante la diástole.<sup>17,18</sup> Levosimendan abre los canales de potasio dependientes de ATP en los miocitos y en las células de músculo liso vascular, lo cual se expresa como vasodilatación.<sup>19,20,21</sup> Este efecto reduce la precarga, la postcarga e incrementa el flujo coronario y hacia otros órganos.<sup>22</sup> Durante la exacerbación aguda de la insuficiencia cardiaca hay daño celular acelerado debido al deterioro de la isquemia, estrés mecánico, producción de neurohormonas, inflamación, estrés oxidativo e insuficiencia miocárdica progresiva. Se ha sugerido que en estos pacientes levosimendan tiene un efecto cardioprotector por activación de los canales de potasio ATP dependientes, lo cual tiene un efecto directo inhibitorio sobre las vías mitocondriales de apoptosis.<sup>23</sup> En un estudio conducido por Nieminen y sus colaboradores<sup>24</sup> en el año 2000, se demostró que levosimendan no incrementó las concentraciones de troponina T, que es una manifestación directa de daño miocárdico.

Se ha descrito que las concentraciones circulatorias elevadas de citocinas pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 beta (IL 1 $\beta$ ) entre otros, incrementan la apoptosis de los miocitos cardiacos y de las células endoteliales al aumentar el estrés oxidativo, llevando a la supresión de la contractilidad cardiaca.<sup>25,26</sup> Las concentraciones elevadas de TNF $\alpha$  e IL-6 se han asociado con aumento en la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.<sup>27-30</sup> En este contexto, algunos estudios indican que levosimendan demuestra efectos anti-apoptóticos y antiinflamatorios al disminuir las citocinas pro-inflamatorias circulantes y los mediadores solubles de apoptosis.<sup>31, 32, 33</sup>

\* Médico residente del Segundo Año, Especialidad en Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

\*\* Médico cardiólogo, Unidad de Cuidados Coronarios.

\*\*\* Médico internista, servicio de Medicina Interna, profesor invitado del Curso de Especialidad en Medicina interna.

\*\*\*\* Médico internista, servicio de Medicina Interna, jefe de Posgrado y Vinculación.  
Hospital Ángeles Pedregal, Universidad La Salle.

Correspondencia: Dr. Jaime Aquiles Rincón Villegas. Hospital Ángeles Pedregal, Camino Santa Teresa 1055, Unidad de Terapia Intensiva, primer piso, Torre de Hospitalización, colonia Héroes de Padierna, México 10700, DF.  
Correo electrónico: jaimeaquiles@gmail.com

Recibido: 26 de febrero, 2010. Aceptado: mayo, 2010.  
Este artículo debe citarse como: Rincón-Villegas JA, Martínez-Monter J, Monteón-Batalla I, Huggo Cordova-Pluma V. Tratamiento de la depresión miocárdica por sepsis con levosimendan. Serie de casos y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2010;26(4):324-336.

www.nietoeditores.com.mx

Respecto al efecto neuro-hormonal, en la insuficiencia cardiaca aguda se presentan cambios que incluyen incremento en las concentraciones de fuertes vasoconstrictores como epinefrina y norepinefrina, como respuesta al descenso en el gasto cardiaco. De hecho, esas concentraciones elevadas de catecolaminas son marcadores pronósticos que demuestran un descenso en las tasas de supervivencia.<sup>34,35,36</sup> Se ha demostrado que levosimendan a dosis terapéuticas no incrementa las concentraciones de epinefrina y norepinefrina.<sup>24,37</sup> Además, se ha determinado que levosimendan disminuye las concentraciones de endotelina I plasmática en pacientes con insuficiencia cardiaca severa.<sup>37</sup> El péptido natriurético tipo B (BNP) es uno de los mejores marcadores pronósticos en insuficiencia cardiaca. Se ha demostrado que durante el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica descompensada, los cambios en las concentraciones del péptido natriurético tipo B fueron fuertemente predictivos de mortalidad y reingreso temprano al hospital.<sup>38</sup> Algunos estudios han mostrado que levosimendan lleva a un marcado decremento en las concentraciones de péptido natriurético tipo B apoyando así la mejoría clínica en este tipo de pacientes.<sup>32,33,39,40</sup>

Respecto a la circulación coronaria, se ha determinado que la administración intravenosa de levosimendan tiene un efecto vasodilatador directo, que altera la conductancia y resistencia de las arterias coronarias. Se ha sugerido que este efecto es producido por la apertura de canales de K ATP dependientes en el músculo liso vascular.<sup>41,42</sup> En otro estudio en el que se utilizó PET en pacientes con insuficiencia cardiaca, levosimendan incrementó el flujo sanguíneo miocárdico en comparación con placebo.<sup>43</sup>

En varios estudios multicéntricos efectuados en pacientes con insuficiencia cardiaca se encontró que levosimendan reduce la presión en cuña de la arteria pulmonar, de la aurícula derecha, arterial pulmonar y sistémica media, además de la resistencia vascular periférica, efectos paralelos a la elevación del índice cardiaco por su acción inotrópica positiva.<sup>44</sup>

En cuanto a la farmacocinética y metabolismo de levosimendan, se describe que tiene una vida media de eliminación de 1 hora. Sin embargo, las vidas medias de sus dos metabolitos circulantes, OR-1855 y su forma acetilada OR-1896, oscilan entre 70 y 80 horas.<sup>45,46</sup> Estos metabolitos alcanzan concentraciones séricas máximas dos días después del término de una infusión de 24 horas. Ya que el metabolito OR-1896 es hemodinámicamente activo

y tiene propiedades similares a las del levosimendan, los efectos hemodinámicos deberían persistir, teóricamente, por al menos 7 a 10 días luego del término de la infusión endovenosa.<sup>45,46</sup>

Los efectos de levosimendan en pacientes con insuficiencia cardiaca y bajo gasto han sido analizados en varios estudios clínicos aleatorizados.<sup>44,47-51</sup> Los resultados de estos estudios indican que este medicamento mejora las variables hemodinámicas y disminuye los síntomas en pacientes con insuficiencia cardiaca. Además, varios de estos estudios sugieren que levosimendan tiene una ventaja en supervivencia en comparación con los fármacos convencionales utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

Después de una cirugía cardiaca es relativamente común encontrar un síndrome de bajo gasto que puede complicar seriamente el postoperatorio. Levosimendan ha sido recientemente estudiado como terapia de puente en la fase peri-operatoria de cirugía cardiaca en pacientes adultos y pediátricos<sup>52-55</sup> y ha demostrado mejoría en los parámetros hemodinámicos sistémico y coronario, disminución en las resistencias sin incremento en el consumo de oxígeno miocárdico y sin alteraciones en la utilización de sustratos por parte del músculo cardiaco.

En los estudios iniciales de levosimendan se tenía como criterio de exclusión el hallazgo de presión arterial sistólica menor a 90 mmHg. Debido a su efecto vasodilatador y potencial hipotensor, levosimendan no era considerado fármaco de primera elección en pacientes con choque cardiogénico. Sin embargo, recientemente se han publicado diversas observaciones clínicas que indican que levosimendan puede mejorar los parámetros hemodinámicos aun en pacientes con choque cardiogénico si se combina con catecolaminas para mantener adecuadas presiones de perfusión.<sup>56-61</sup>

Las alteraciones patomorfológicas e histopatológicas no específicas son características del miocardio de pacientes cuyo corazón entra en insuficiencia en el contexto del choque séptico. La depresión miocárdica séptica fue demostrada en la década de 1980 por el grupo de investigadores de Parrillo,<sup>62</sup> quienes examinaron este tipo de pacientes en terapia intensiva por medio de técnicas de imagen de medicina nuclear. Desde entonces ha crecido la evidencia clínica y experimental que apoya el concepto de una alteración más compleja en el corazón del paciente séptico, más allá de la simple depresión miocárdica. Se propuso el término de cardiomiopatía séptica,<sup>63</sup> que hace

hincapié en las alteraciones del fenotipo celular cardiaco como base para la organopatía que sobreviene en respuesta a una serie de factores: toxinas bacterianas, citocinas endógenas, hormonas, mediadores y agentes cardiodepresores, entre otros. No sólo se trata de una alteración en la compleja función intrínseca del corazón, sino que también se presenta una severa distorsión del sistema cardiovascular debido a disfunción autonómica.<sup>64</sup>

En el pasado se negaba la afectación cardiaca como parte del síndrome de disfunción orgánica múltiple, ya que las mediciones de gasto cardiaco en pacientes sépticos solían encontrarse en límites aparentemente normales, o aún elevadas, al compararse con los rangos fisiológicos. Sin embargo, la insuficiencia cardiaca se hace evidente cuando el gasto cardiaco se considera en relación con la resistencia vascular sistémica, la cual está severamente disminuida debido a la vasodilatación inducida por la sepsis. Un corazón sano puede compensar este descenso patológico en la postcarga de un tercio a un cuarto del valor normal, al incrementar de tres a cuatro veces el gasto cardiaco; sin embargo, con frecuencia los valores observados en los pacientes sépticos son considerablemente menores a esta proyección; el incremento compensador en la actividad contráctil no es suficiente para estabilizar la presión arterial.<sup>65</sup> En pacientes sépticos de diferente etiología (gérmenes gramnegativos, grampositivos o levaduras) se han reportado disminuciones similares en los índices de trabajo ventricular izquierdo,<sup>63, 66</sup> lo que indica que el agente determinante en la aparición y severidad de la afectación cardiaca no se relaciona con factores de virulencia bacteriana específicos y es más probable que se trate de un complicado mecanismo mediador común.

Con base en el complejo patrón descrito, el deterioro cardiaco en sepsis severa y en el choque séptico puede clasificarse como cardiomiopatía séptica. Esta clasificación es bien aceptada entre la comunidad de intensivistas, pero no es considerada por los cardiólogos: en la reciente clasificación de cardiomiopatías<sup>67</sup> se ignora la afectación cardiaca observada en el paciente séptico.

El choque séptico en modelos animales<sup>68, 69</sup> y reportes de caso<sup>59, 70, 71</sup> sugiere que la desensibilización al calcio puede ser un componente potencial de la depresión miocárdica por sepsis, la cual se expresa como fracción de expulsión biventricular disminuida y dilatación, alteraciones que típicamente presentan un pico durante los primeros días del choque séptico y luego retornan a valores normales

en los siguientes 10 días en los pacientes que sobreviven. Entre los diversos factores propuestos como causales de depresión miocárdica inducida por sepsis, las citocinas tienen un papel importante,<sup>72</sup> probablemente relacionado con una alteración en la homeostasis intracelular de calcio en el cardiomiocito.<sup>73, 74</sup> Existen datos de modelos experimentales de los que se deduce que levosimendan puede desempeñar un papel protector en la insuficiencia renal aguda endotoxémica<sup>75</sup> y un efecto inmunomodulador por medio de la reducción de las concentraciones de citocinas proinflamatorias.<sup>76</sup> La dobutamina se ha considerado, generalmente, el inotrópico de elección en la depresión miocárdica por sepsis; sin embargo, en este contexto se ha documentado una mala respuesta del miocardio a la estimulación beta adrenérgica<sup>77</sup> lo cual implica el requerimiento de dosis incrementadas de dobutamina para alcanzar las metas terapéuticas. Considerando que la depresión miocárdica por sepsis está determinada en gran parte por una disminución en la respuesta del miofilamento al calcio, la sensibilización al mismo se convierte, entonces, en una atractiva opción terapéutica.

Aún es escasa la información clínica referente a la indicación de levosimendan en el ámbito de la depresión miocárdica en el paciente séptico; el objetivo de esta serie de casos es mostrar la experiencia con levosimendan en el tratamiento de pacientes sépticos con depresión miocárdica.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron todos los pacientes adultos de ambos géneros con edades entre 18 y 90 años, hospitalizados en la unidad de terapia intensiva general de nuestra institución entre enero de 2008 y octubre de 2009, con diagnóstico de choque séptico y depresión de la función ventricular izquierda documentada por ecocardiograma transtorácico, que incluyeron en el tratamiento levosimendan. Se hizo una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos y se recolectaron los siguientes datos de los pacientes: edad, sexo, diagnósticos de trabajo, focos infecciosos, resultados de cultivos, antibióticos indicados, APACHE II previo al inicio de levosimendan, a las 24 y a las 48 horas de inicio del mismo, mortalidad a 30 días, dosis de dobutamina, norepinefrina y vasopresina previas al inicio de levosimendan, a las 24 y 48 horas del inicio del mismo, dosis de levosimendan, tiempo de infusión y efectos

adversos. Igualmente se obtuvieron los siguientes datos previos al inicio, a las 24 y a las 48 horas de la infusión de levosimendan: frecuencia cardiaca, presión arterial media, presión venosa central, pH arterial, base exceso, lactato arterial, saturación venosa central de oxígeno, gasto urinario y creatinina sérica. Se obtuvieron, también, por medio de ecocardiograma transtorácico realizado por un cardiólogo ecocardiografista, datos de fracción de eyección ventricular izquierda, diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo y presión sistólica pulmonar previos al inicio y luego de 48 horas de la infusión de levosimendan. En un subgrupo de cinco pacientes en quienes se utilizó catéter de flotación de arteria pulmonar (CCombo V, CCO/SvO<sub>2</sub>, Edwards, Irvine, CA, USA) se capturaron los datos de índice cardíaco, presión de oclusión de la arteria pulmonar, índices de resistencia vascular sistémica y pulmonar, presión media de la arteria pulmonar, índices de trabajo latido ventricular izquierdo y derecho, índice sistólico (sustituto del volumen sistólico), índices de aporte y consumo de oxígeno y tasa de extracción de oxígeno. Estos datos se obtuvieron antes del inicio, 24 y 48 horas luego de la infusión de levosimendan.

### Métodos estadísticos

Se realizó análisis descriptivo de las variables del estudio. En las de tipo numérico se emplearon medidas de resumen de tendencia central y de dispersión según el caso. Se realizó comparación de promedios antes y después del tratamiento con levosimendan a través de la prueba T. En el análisis estadístico se empleó el programa NCSS 2004. Se consideraron como significativos los valores de  $p < 0.05$ . Se llevó a cabo un análisis secundario de un subgrupo de pacientes a quienes se realizó monitorización hemodinámica invasiva a través de catéter de flotación en la arteria pulmonar.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 11 pacientes, 6 de sexo masculino y 5 de sexo femenino (54.5 y 45.4%, respectivamente). La edad promedio en ambos grupos fue de 65.2 años ( $\pm 13.3$  años). Los resultados se muestran en el Cuadro 1. Previo al inicio de levosimendan todos los pacientes tenían fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50% y en 4 de ellos era menor o igual a 30%. Ningún paciente recibió soporte mecánico de la

**Cuadro 1. Características demográficas**

Pacientes, n (%)	Masculino, 6 (54.5) Femenino, 5 (45.4)
Edad, años, x ( $\pm$ DE)	65.2 (13.3)

función ventricular izquierda antes o durante la intervención con levosimendan.

Los diagnósticos médicos a lo largo de la estancia en terapia intensiva se encuentran en el Cuadro 2. El choque séptico corresponde a la entidad sindrómica más frecuente entre el grupo de pacientes estudiados, seguido de neumonía, insuficiencia renal aguda e insuficiencia respiratoria aguda (11, 7, 4 y 4 casos, respectivamente). El foco infeccioso más frecuente fue de origen pulmonar (7 casos, 63.6%), seguido de páncreas-pulmón, abdomen, urinario e isquiorrectal, cada uno con un paciente (9.09%). Los datos se muestran en el Cuadro 3.

**Cuadro 2. Diagnóstico médico durante la evolución hospitalaria**

Diagnósticos por paciente	n
Choque séptico	11
Neumonía	7
Insuficiencia renal aguda	4
Insuficiencia respiratoria aguda	4
Hipertensión arterial sistémica	4
EPOC	3
Cardiopatía, infarto agudo de miocardio	3
Insuficiencia renal crónica	2
Otras	26

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En lo que respecta a la prescripción de antibióticos, se indicaron 15 tipos distintos de medicamentos, el más indicado fue meropenem en 54.5% (6 pacientes), seguido de claritromicina (36.3%, 4 pacientes) y linezolid (36.3%, 4 pacientes). Los datos completos se muestran en el Cuadro 3.

Se observó un descenso significativo de las puntuaciones APACHE II al inicio y fin de la administración de levosimendan (19 a 14,  $p = 0.01$ ). Todos los pacientes requirieron apoyo vasopresor con norepinefrina en dosis significativamente decrecientes conforme transcurrió el periodo de infusión de levosimendan y en 5 de ellos fue necesario utilizar vasopresina, sin un descenso significativo en la dosis reportada (Cuadro 4). Solamente un

**Cuadro 3.** Microbiología y uso de antimicrobianos

Foco infeccioso, n (%)	Pulmonar, 7 (63.6)
	Pancreático/pulmonar, 1 (9.09)
	Abdominal, 1 (9.09)
	Urinario, 1 (9.09)
	Isquiorectal, 1 (9.09)
Uso de antimicrobianos por paciente, x	3
Tipo de antimicrobiano administrado por paciente, n (%)	Meropenem, 6 (54.5)
	Claritromicina, 4 (36.3)
	Linezolid, 4 (36.3)
	Amikacina, 3 (27.2)
	Vancomicina, 3 (27.2)
	* Anidulafungina, 3 (27.2)
	Ceftriaxona, 2 (18.1)
	Ertapenem, 1 (9.09)
	Piperazilina/tazobactam, 1 (9.09)
	Ceftazidima, 1 (9.09)
	Metronidazol, 1 (9.09)
	Imipenem/cilastatina, 1 (9.09)
	Moxifloxacino, 1 (9.09)
	**Oseltamivir, 1 (9.09)
	Levofloxacino, 1 (9.09)

\* Aislamiento de *Candida tropicalis*, en 1 de 2 casos; \*\*Tratamiento empírico

paciente recibía dobutamina a una dosis de 3.5 mcg/kg/min al iniciar levosimendan, 24 horas más tarde se disminuyó a 0.8 mcg/kg/min y 48 horas después se había suspendido. Los efectos hemodinámicos de levosimendan se muestran en los cuadros 5 al 9.

Durante las 48 horas de observación luego de iniciar levosimendan se registró un descenso no significativo de la frecuencia cardíaca, (Cuadro 5) así como un incremento significativo de la presión arterial media (Figura 2) de  $66.2 \pm 15.5$  mmHg hasta  $78.7 \pm 12.4$  mmHg en las primeras 24 horas ( $p=0.002$ ), tendencia conservada hasta las siguientes 48 horas aunque no de manera significativa (Cuadro 5). La saturación venosa central de oxígeno mostró un incremento no significativo y concomitantemente se registró una mejoría significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el pH arterial y en las concentraciones arteriales de lactato y exceso de base (Cuadro 5, Figuras 3 y 4). Los indicadores de función renal evaluados mostraron un descenso no significativo reflejado en el gasto urinario y la depuración de creatinina, esta última calculada con el método de Cockroft-Gault (Cuadro 6).

En el subgrupo de 5 pacientes en quienes se instaló el catéter de flotación de arteria pulmonar se demostró incremento significativo en el índice cardíaco (Figura 1) de  $2.02 \pm 0.16$  L/min/m<sup>2</sup> antes del inicio de levosimendan a  $2.74 \pm 0.5$  L/min/m<sup>2</sup> a las 48 horas ( $p=0.004$ ), concordante con un aumento significativo del índice sistólico y del índice de trabajo latido ventricular izquierdo (Cuadro 7). Se registró también una tendencia al aumento del índice de trabajo latido ventricular derecho, aunque sin significancia estadística (Cuadro 7). Las presiones de llenado auricular derecha e izquierda (presión venosa central y presión de oclusión de la arteria pulmonar) mostraron una tendencia hacia su disminución, sin significancia estadística. Igual-

**Cuadro 4.** Puntuación APACHE II y uso de vasopresores durante el tratamiento con levosimendan

APACHE*			Pacientes, n
Antes de levosimendan	19		11
48 h post levosimendan	14	$p = 0.01$	11
<b>Uso de vasopresores*</b>			
Norepinefrina antes de levosimendan, mcg/min	31.1		11
Norepinefrina 24 h post levosimendan, mcg/min	20.8	$p = 0.04$	11
Norepinefrina 48 h post levosimendan, mcg/min	9.1	$p = 0.04$	8
Vasopresina antes de levosimendan, U/min	0.027		4
Vasopresina 24 h post levosimendan, U/min	0.027	$\dagger p = 0.5$	5
Vasopresina 48 h post levosimendan, U/min	0.027		2
<b>Uso de Levosimendan**</b>			
Infusión inicial, mcg/kg/min	0.05		11
Infusión final, mcg/kg/min	0.10 (0.07)		11
Tiempo de infusión, h	76.2 (45.1)		11

\* Expresado en media aritmética; \*\*Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa

**Cuadro 5.** Hemodinamia y estado ácido base durante el tratamiento con levosimendan

<b>Frecuencia cardiaca, lpm*</b>			
Antes de levosimendan	109 (16.2)		
24 h post levosimendan	104 (20.7)	† <i>p</i> = 0.18	
48 h post levosimendan	97 (18.1)	† <i>p</i> = 0.14	
<b>Presión arterial media, mmHg*</b>			
Antes de levosimendan	66.2 (15.5)		
24 h post levosimendan	78.7 (12.4)	<i>p</i> = 0.002	
48 h post levosimendan	76.3 (15.1)	† <i>p</i> = 0.15	
<b>Fracción de expulsión de VI, %*</b>			
Inicial	33.9 (7.10)		
Final	50.5 (10.7)	<i>p</i> = 0.0001	
<b>Lactato sanguíneo, mmol/L*</b>			
Antes de levosimendan	6.11 (6.57)		
24 h post levosimendan	2.44 (1.11)	<i>p</i> = 0.03	
48 h post levosimendan	2.22 (0.65)	<i>p</i> = 0.03	
<b>pH arterial*</b>			
Antes de levosimendan	7.26 (0.12)		
24 h post levosimendan	7.37 (0.18)	<i>p</i> = 0.02	
48 h post levosimendan	7.36 (0.15)	<i>p</i> = 0.02	
<b>Exceso de base, mmol/L*</b>			
Antes de levosimendan	-9.19 (6.06)		
24 h post levosimendan	-3.58 (5.85)	<i>p</i> = 0.01	
48 h post levosimendan	-3.23 (6.75)	<i>p</i> = 0.01	

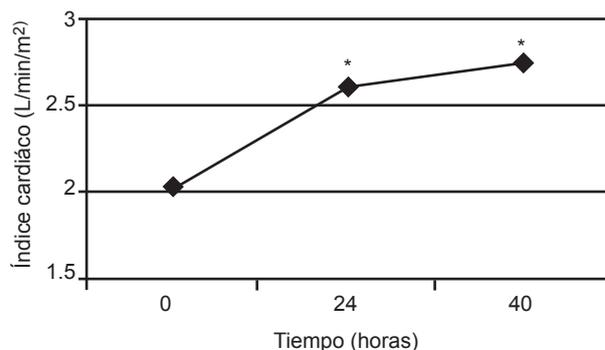
\*Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa

**Cuadro 6.** Función renal durante el tratamiento con levosimendan

<b>Gasto urinario, cc/kg/h*</b>			
Antes de levosimendan	1.0 (0.8)		
24 h post levosimendan	0.58 (0.39)	† <i>p</i> = 0.17	
48 h post levosimendan	0.79 (0.85)	† <i>p</i> = 0.11	
<b>Depuración de creatinina, mL/min*</b>			
Antes de levosimendan	57.09 (49.53)		
24 h post levosimendan	53.81 (40.60)	† <i>p</i> = 0.20	
48 h post levosimendan	53.2 (41,3)	† <i>p</i> = 0.058	

\*Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa

mente, se evidenció un descenso no significativo en la presión media de la arteria pulmonar, y en los índices de resistencia vascular pulmonar y sistémica, decremento que en este último parámetro se hizo significativo a las 48 horas de iniciado levosimendan (Cuadro 8). El perfil de oxigenación mostró una mejoría no significativa reflejada en incremento en el índice de aporte de oxígeno y disminución en la tasa de extracción de oxígeno (Cuadro 9). La mortalidad a lo largo del periodo de estudio fue de

**Figura 1.** Cambios en el índice cardíaco durante la infusión de levosimendan. Valores expresados en media aritmética.**Cuadro 7.** Parámetros de contractilidad cardiaca antes y durante la infusión de levosimendan

<b>Índice cardíaco, L/min/m<sup>2</sup>*</b>			
Antes de levosimendan	2.02 (0.16)		
24 h post levosimendan	2.60 (0.29)	<i>p</i> = 0.0006	
48 h post levosimendan	2.74 (0.50)	<i>p</i> = 0.004	
<b>Índice sistólico, ml/lat/m<sup>2</sup>*</b>			
Antes de levosimendan	22.8 (2.77)		
24 h post levosimendan	30.0 (4.35)	<i>p</i> = 0.01	
48 h post levosimendan	30.0 (4.30)	<i>p</i> = 0.007	
<b>ITLVI, gm-m/lat-m<sup>2</sup>*</b>			
Antes de levosimendan	19.6 (2.96)		
24 h post levosimendan	27.8 (9.54)	<i>p</i> = 0.03	
48 h post levosimendan	25.6 (7.30)	<i>p</i> = 0.02	
<b>ITLVD, gm-m/lat-m<sup>2</sup>*</b>			
Antes de levosimendan	6.0 (4.63)		
24 h post levosimendan	9.6 (5.98)	† <i>p</i> = 0.09	
48 h post levosimendan	8.6 (1.14)	† <i>p</i> = 0.12	

\*Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa; ITLVI, índice de trabajo latido ventricular izquierdo; ITLVD, índice de trabajo latido ventricular derecho

2 pacientes (18.1%), registrando un fallecimiento antes de las 48 horas y la segunda defunción antes de 30 días. No se observaron arritmias y como efecto adverso sólo se registró vasodilatación en uno de los pacientes, lo cual no fue causa de suspensión del medicamento.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de choque séptico se integra al sumar el hallazgo de signos de respuesta inflamatoria sistémica, un foco infeccioso e hipotensión resistente a la expansión del volumen intravascular.<sup>78</sup> Si bien existe un importante

**Cuadro 8.** Presiones de llenado y resistencias vasculares antes y durante la infusión de levosimendan

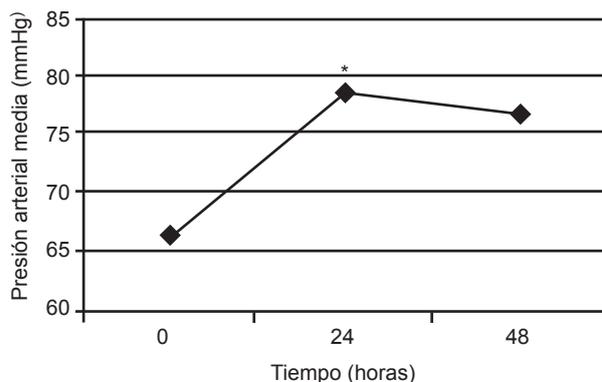
<b>Presión venosa central, mmHg*</b>			
Antes de levosimendan	15.6 (8.32)		
24 h post levosimendan	14.8 (6.76)	† <i>p</i> = 0.43	
48 h post levosimendan	12.8 (5.01)	† <i>p</i> = 0.24	
<b>PMP, mmHg*</b>			
Antes de levosimendan	34.0 (7.48)		
24 h post levosimendan	33.4 (4.66)	† <i>p</i> = 0.45	
48 h post levosimendan	31.6 (7.30)	† <i>p</i> = 0.32	
<b>POAP, mmHg*</b>			
Antes de levosimendan	17.2 (9.88)		
24 h post levosimendan	17.0 (7.00)	† <i>p</i> = 0.47	
48 h post levosimendan	13.2 (4.20)	† <i>p</i> = 0.14	
<b>IRVS, dyn-s/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>*</b>			
Antes de levosimendan	2537 (666)		
24 h post levosimendan	2306 (889)	† <i>p</i> = 0.31	
48 h post levosimendan	1991 (396)	<i>p</i> = 0.009	
<b>IRVP, dyn-s/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>*</b>			
Antes de levosimendan	538 (421)		
24 h post levosimendan	561 (257)	† <i>p</i> = 0.45	
48 h post levosimendan	483 (220)	† <i>p</i> = 0.36	

\*Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa; PMAP, presión media arteria pulmonar; POAP, presión oclusión arteria pulmonar; IRVS, índice resistencia vascular sistémica; IRVP, índice resistencia vascular pulmonar

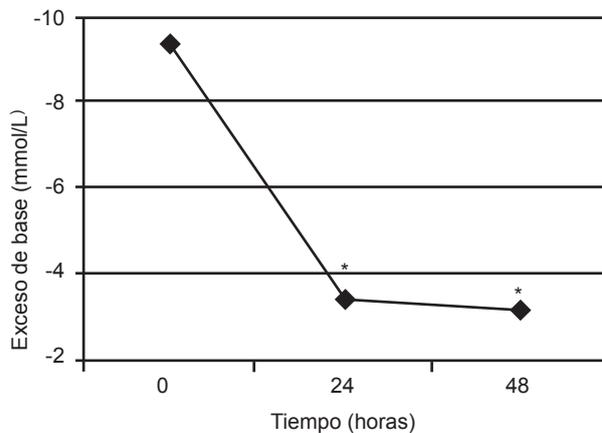
**Cuadro 9.** Perfil de oxigenación antes y durante la infusión de levosimendan

<b>SvO<sub>2</sub>, %*</b>			
Antes de levosimendan	68.5 (10.8)		
24 h post levosimendan	72.3 (11.2)	† <i>p</i> = 0.28	
48 h post levosimendan	71.5 (12.9)	† <i>p</i> = 0.38	
<b>IAO<sub>2</sub>, ml/min/m<sup>2</sup>*</b>			
Antes de levosimendan	381.2 (19.2)		
24 h post levosimendan	421.2 (113.9)	† <i>p</i> = 0.24	
48 h post levosimendan	417 (88.3)	† <i>p</i> = 0.21	
<b>ICO<sub>2</sub>, ml/min/m<sup>2</sup>*</b>			
Antes de levosimendan	124.8 (28.0)		
24 h post levosimendan	93 (14.8)	† <i>p</i> = 0.06	
48 h post levosimendan	99 (29.3)	† <i>p</i> = 0.06	
<b>TEO<sub>2</sub>, %*</b>			
Antes de levosimendan	32.2 (8.98)		
24 h post levosimendan	25 (13.09)	† <i>p</i> = 0.16	
48 h post levosimendan	23 (6.78)	† <i>p</i> = 0.05	

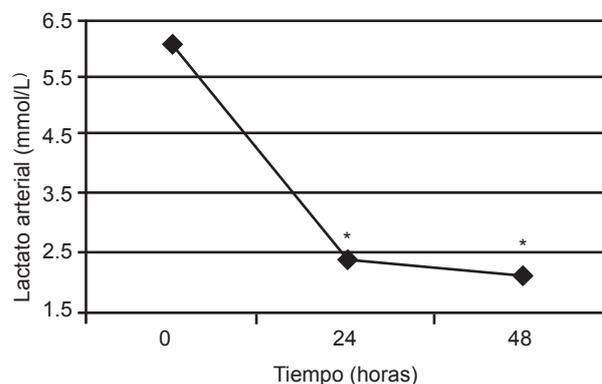
\*Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa; SvO<sub>2</sub>, saturación venosa mixta de oxígeno; IAO<sub>2</sub>, índice de aporte de oxígeno; ICO<sub>2</sub>, índice de consumo de oxígeno; TEO<sub>2</sub>, tasa de extracción de oxígeno



**Figura 2.** Cambios en la presión arterial media durante la infusión de Levosimendan. Valores expresados en media aritmética. \**p*<0.05



**Figura 3.** Cambios en el exceso de base durante la infusión de Levosimendan. Valores expresados en media aritmética \**p*<0.05



**Figura 4.** Cambios en el lactato arterial durante la infusión de Levosimendan. Valores expresados en media aritmética \**p*<0.05

componente de vasodilatación de origen inflamatorio que contribuye a este cuadro clínico, también es posible encontrar depresión en la función contráctil del miocardio, fenómeno documentable por medio de ecocardiograma o mediciones invasivas de parámetros hemodinámicos, datos con los cuales se llega al diagnóstico de miocardiopatía por sepsis. Al considerar los dos principales elementos fisiopatológicos coexistentes en este padecimiento, como la caída de resistencias vasculares y depresión miocárdica, se hace lógica la prescripción de agentes farmacológicos vasopresores e inotrópicos positivos, como parte fundamental en la aproximación terapéutica en el paciente con choque séptico. Respecto a los inotrópicos, generalmente se dispone de agentes agonistas beta-adrenérgicos e inhibidores de la fosfodiesterasa III; sin embargo, estos se han relacionado con aumento en el consumo miocárdico de oxígeno y predisposición a las arritmias, lo cual se ha asociado con mayores índices de mortalidad en los grupos de pacientes que reciben estos fármacos.<sup>79</sup> Además, la respuesta clínica a este tipo de agentes puede verse atenuada por internalización de los receptores beta-adrenérgicos en los sitios efectores. La caracterización fisiopatológica de la miocardiopatía séptica ha mostrado el fenómeno de desensibilización al calcio como un posible componente potencial de la depresión miocárdica en estos casos. Este hecho, sumado a los efectos secundarios deletéreos mencionados para algunos inotrópicos, sugieren que el mecanismo de acción de levosimendan puede significar una ventaja al usarse como agente alternativo en este tipo de pacientes; sin embargo, es escasa la información clínica disponible a este respecto.

En el año 2005 se publicó un estudio con 28 pacientes con disfunción ventricular izquierda persistente relacionada con choque séptico, asignados al azar para recibir levosimendan o dobutamina luego de 48 horas de tratamiento convencional que incluyó dobutamina a 5 mcg/kg/min.<sup>80</sup> Se obtuvieron datos provenientes del cateterismo de la arteria pulmonar, ecocardiografía, tonometría gástrica, flujometría Laser-Doppler, concentraciones de lactato y depuración de creatinina antes y luego de 24 horas de infusión del fármaco asignado (levosimendan o dobutamina). La dobutamina no produjo cambios en las variables hemodinámicas sistémicas o regionales; en contraste, para las mismas presiones arteriales medias levosimendan disminuyó la presión de oclusión de la arteria pulmonar e incrementó el índice cardiaco, además

de disminuir notoriamente el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo y las concentraciones de lactato, e incrementar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, la depuración de creatinina y el gasto urinario. Este estudio demostró que levosimendan mejora los parámetros hemodinámicos sistémicos y la perfusión regional en pacientes con disfunción cardiaca por sepsis en condiciones en las que la dobutamina a dosis de 5 mcg/kg/min ya no era eficaz. Estos resultados sugieren que levosimendan ofrece una alternativa a la estrategia de incrementar la dosis de dobutamina en ese panorama clínico.

Posteriormente, este mismo grupo de investigadores llevó a cabo un estudio piloto, prospectivo, aleatorizado, placebo controlado en 35 pacientes con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA) asociado con choque séptico.<sup>81</sup> Los pacientes se asignaron al azar para recibir levosimendan endovenoso a 0.2 mcg/kg/min durante 24 horas o placebo. Se obtuvieron datos del catéter de la arteria pulmonar, resonancia magnética nuclear cardiaca, saturaciones y presiones de oxígeno arterial y venoso, y tensiones de CO<sub>2</sub>, obtenidos antes y 24 horas después de la infusión del medicamento. Con presiones arteriales medias de 70 a 80 mmHg, mantenidas con norepinefrina en infusión, levosimendan, de manera significativa, incrementó el índice cardiaco, disminuyó la presión media de la arteria pulmonar, el índice de resistencia vascular pulmonar y el volumen sistólico final del ventrículo derecho. Además, incrementó la fracción de eyección del ventrículo derecho y la saturación venosa mixta de oxígeno, datos que en conjunto constituyen evidencia del efecto promotor del levosimendan sobre el desempeño del ventrículo derecho a través de un efecto vasodilatador pulmonar en pacientes sépticos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Esto sugiere la necesidad de un estudio multicéntrico a gran escala para investigar el efecto del levosimendan en el pronóstico general de los pacientes sépticos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Concordante con estos estudios, la serie de casos aquí presentada demuestra una consistente mejoría en los indicadores de depresión miocárdica reportados, a expensas de un incremento en el volumen sistólico, descenso en las presiones de llenado auricular y disminución de la post-carga del ventrículo izquierdo, sin evidenciarse elevación de la frecuencia cardiaca como posible explicación alterna

para el aumento del gasto cardiaco. Este efecto benéfico sobre el índice cardiaco se vio reflejado en marcadores de perfusión tisular, como el estado ácido base y las concentraciones de lactato y exceso de base, los cuales mostraron una significativa mejoría durante el periodo de infusión de levosimendan. A pesar de tener propiedades vasodilatadoras, confirmadas por la disminución en los índices de resistencias vasculares, no se observó exacerbación del choque como efecto secundario; de hecho, la presión arterial media presentó un incremento significativo luego del inicio de levosimendan y se pudo demostrar en forma paralela una disminución significativa en los requerimientos de agentes vasopresores adrenérgicos. Este hallazgo, aparentemente paradójico, podría explicarse por el efecto combinado de levosimendan en el incremento en la contractilidad miocárdica, la optimización del consumo de oxígeno, reflejado por un aumento en el índice de aporte de oxígeno y de la saturación venosa de oxígeno, y la ausencia o atenuación del proceso de internalización de los receptores beta-adrenérgicos dado el particular mecanismo de acción del fármaco en cuestión. En todos los casos se evitó utilizar bolo de impregnación de levosimendan, práctica recomendable en pacientes con hipotensión. De acuerdo con esta evolución clínica, se detectó un descenso significativo en la calificación de APACHE II durante el periodo de estudio, reportándose una mortalidad de 18.1% para esta serie de casos, acorde con las calificaciones de APACHE II registradas.

Este estudio tiene las limitaciones inherentes a una serie de casos, dadas por el pequeño número de pacientes y la ausencia de un grupo control. Este último punto constituye una fuente de sesgo porque no se puede descartar la coexistencia de diversos factores de confusión como modo y parámetros de ventilación mecánica, cantidad y tipo de líquidos y productos sanguíneos utilizados durante el periodo de estudio y administración de otros medicamentos, entre otros, que podrían afectar los resultados. Sin embargo, los hallazgos de esta serie de casos son bastante uniformes y son concordantes con la aún escasa bibliografía disponible referente al tema.

## CONCLUSIONES

En esta serie de casos de choque séptico con depresión miocárdica secundaria, el tratamiento con levosimendan produjo mejoría hemodinámica y metabólica significativas

sin exacerbación del estado de choque y con disminución significativa en el uso de agentes adrenérgicos vasopresores. Con base en estos resultados y en las consideraciones teóricas respecto a su mecanismo de acción, se concluye que levosimendan puede ser una alternativa adecuada en pacientes con choque y cardiomiopatía de origen séptico, sugiriéndose la necesidad de realizar un estudio de mayor calidad metodológica, idealmente con asignación al azar y controlado, que considere no sólo las variables hemodinámicas usuales, sino también la medición seriada de marcadores pronósticos de insuficiencia cardiaca, como el péptido natriurético tipo B, entre otros.

## REFERENCIAS

1. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure: mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med* 1986;314:349-358.
2. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS. Acute hemodynamic and clinical effects of Levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000;102: 2222-2227.
3. Lee JC, Downing SE. Cyclic AMP and the pathogenesis of myocardial injury. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1980;27:305-318.
4. Packer M, Leier CV. Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. *Circulation* 1987;75:(Suppl 4):55-63.
5. Ferrick KJ, Fein SA, Ferrick AM. Effect of milrinone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:431-434.
6. Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss HW. Myocardial energetic in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989;80:51-64.
7. Haikala H, Pollesello P. Calcium sensitivity enhancers. *Drugs* 2000;3:1199-1205.
8. Dies F, Krell MJ, Whitlow P. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986;74:(Suppl 2):389.
9. Ferrick KJ, Fein SA, Ferrick AM. Effect of milrinone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:431-434.
10. Felker GM, Benza RL, Chandler AB. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997-1003.
11. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications. An analysis from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:57-64.
12. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98:2141-2147.

13. Janssen PM, Datz N, Zeitz O. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000;404:191-199.
14. Pagel PS, McGough MF, Hettrick DA. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29:563-573.
15. Tachibana H, Cheng H, Ukai T. Levosimendan improves left ventricular systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:H914-H922.
16. Hasenfuss G, Pieske B, Kretschmann B, et al. Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetic. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(Suppl 1): S45-51.
17. Haikala H, Linden IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:S10-19.
18. Gheorghiadu M, Terrilink JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:68-73.
19. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, et al. Levosimendan, a novel Ca sensitzer, activates the glibenclamide sensitive K channel in rat arterial myocytes. *Eu J Pharmacol* 1997;333:249-259.
20. Pataricza J, Hohn J, Petri A, et al. Comparison of the vasorelaxing effect of cormakalim and the new inodilator, Levosimendan, in human isolated portal vein. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:213-217.
21. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, et al. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:367-374.
22. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al. Effects of intravenous Levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005;111:1504-1509.
23. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(Suppl):26G-31G.
24. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of Levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1903-1912.
25. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996;3:243-249.
26. Sasayama S, Matsumori A, Kihara Y. New insights into the pathophysiological role for cytokines in heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;42:557-564.
27. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323:236-241.
28. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-1206.
29. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:391-398.
30. Plenz G, Song ZF, Tjan TDT, et al. Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:415-421.
31. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniades C, et al. Effects of Levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1309-1312.
32. Avgeropoulou C, Andreadou I, Sophia Markantonis-Kyroudis T, et al. The Ca<sup>2+</sup> sensitzer Levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eu J Heart Fail* 2005;7: 82-87.
33. Kyrzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, et al. Levosimendan reduces plasma B type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamic in severe heart failure patients. *Int J Cardiol* 2005;99:409-413.
34. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311: 819-823.
35. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1257-1263.
36. Bristow MR, Krause-Steinrauf H, Nuzzo R, et al. Effect of baseline or changes in adrenergic activity on clinical outcomes in the beta blocker evaluation of survival trial. *Circulation* 2004;110: 1437-1442.
37. Nicklas JM, Monsur JC, Bleske BE. Effects of intravenous Levosimendan on plasma neurohormone levels in patients with heart failure: relation to hemodynamic response. *Am J Cardiol* 1999;83:112-115.
38. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-391.
39. Moertl D, Berger R, Huelsmann M, et al. Short term effects of Levosimendan and prostaglandin E1 on hemodynamic parameters and B type natriuretic peptide levels in patients with decompensated chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1156-1163.
40. Parissis JT, Panou F, Farmakis D, et al. Effects of Levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:423-426.
41. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, et al. Coronary vasorelaxant effect of Levosimendan, a new inodilator with calcium sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:741-749.
42. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, et al. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:367-374.
43. Ukkonen H, Sarastre M, Akkila J, et al. Myocardial efficiency during Levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:522-531.
44. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous Levosimendan compared with dobutamine in severe low output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
45. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. Pharmacokinetics of Levosimendan and its metabolites during and after a 24 hour

- continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:465-471.
46. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, Levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51.
  47. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P. The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: results from the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: (Suppl 1):206A-207A.
  48. Packer M, Colucci WS, Fisher L. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with Levosimendan in the REVIVE-1 study. (Abstract). *J Card Fail* 2003;9:S61.
  49. Packer M. The Randomized multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy-2 (REVIVE-2) trial. Late-breaking Clinical Trials. American Heart Association, Annual Scientific Session, Dallas, TX, 13-16 November 2005.
  50. Mebazaa A, Cohen-Solal A, Kleber F. Study design of a mortality trial with intravenous Levosimendan (the SURVIVE study) in patients with acutely decompensated heart failure. (Abstract). *Critical Care* 2004;8:(Suppl 1):87.
  51. Mebazaa A. The SURvival of Patients with Acute Heart Failure in Need of IntraVenous Inotropic Support (SURVIVE) trial. Late-breaking Clinical Trials. American Heart Association, Annual Scientific Session, Dallas, TX, 13-16 November 2005.
  52. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, et al. Effects of a new calcium sensitizer, Levosimendan, on hemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after CABG. *Eu Heart J* 1998; 19:660-668.
  53. Ploch W, Rajek A. The use of the novel calcium sensitizer Levosimendan in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:471-475.
  54. Nijhawan N, Nicolosi A, Montgomery MW, et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:219-228.
  55. Barisin S, Husedzinovic I, Sonicki Z, et al. Levosimendan in off-pump coronary artery bypass: a four times masked controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:703-708.
  56. Zobel C, Reuter H, Schwinger RH. Treatment of cardiogenic shock with Ca<sup>2+</sup> sensitizer Levosimendan. *Med Klein* 2004;99:742-746.
  57. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, et al. Successful use of Levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anaesth Analg* 2004;98:822-824.
  58. Franco F, Monteiro P, Correia J. Levosimendan is safe and effective in patients with severe low cardiac output heart failure and critical hypotension. (Abstract) *J Am Coll Cardiol* 2004;43:191A.
  59. McLean A, Huang S, Stewart D, et al. Efficacy of Levosimendan in shock. (Abstract) *Crit Care* 2004;6:83.
  60. Turani F, Aurisicchio P, D'Ercole P. Hemodynamic and volumetric response to Levosimendan in critical care patients. (Abstract) *Crit Care* 2004;6:84.
  61. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of Levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesth Scan* 2003;47:1251-1256.
  62. Parrillo JE. The cardiovascular pathophysiology of sepsis. *Ann Rev Med* 1989;40:469-485.
  63. Muller-Werdan U, Reithmann C, Werdan K. Cytokines and the heart: Molecular mechanisms of septic cardiomyopathy. Austin: Landes Bioscience, 1996.
  64. Schmidt H, Muller-Werdan U, Werdan K. The consequences of cardiac autonomic dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. In: Vincent JL (ed) 2008 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Heidelberg: Springer, 2008;p:55-64.
  65. Werdan K, Oelke A, Muller-Werdan U. Myocardial depression or septic cardiomyopathy? In: Vincent JL (ed) 2009 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Heidelberg: Springer, 2009;p:183-194.
  66. Pilz G, McGinn P, Boekstegers P, et al. Pseudomonas sepsis does not cause more severe cardiovascular dysfunction in patients than non-pseudomonas sepsis. *Circ Shock* 1994;42:174-182.
  67. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group On Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-276.
  68. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, et al. Effects of Levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:2185-2193.
  69. Gazmuri RJ, Kolarova JD, Ayoub IM. Inotropic options for postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2005;33:668-669.
  70. Noto A, Giacomini M, Palandi A, et al. Levosimendan in septic cardiac failure. *Intensive Care Med* 2005;31:164-65.
  71. Matejovic M, Krouzecky A, Radej J, et al. Successful reversal of resistant hypodynamic septic shock with Levosimendan. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:127.
  72. Kumar A, Thota V, Dee L, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-beta are responsible for depression of in vitro myocardial cell contractility induced by serum from humans with septic shock. *J Exp Med* 1996;183:949-958.
  73. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, et al. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92:2303-2312.
  74. Goldhaber JI, Kim KH, Natterson PD, et al. Effects of TNF-alpha on Ca<sup>2+</sup> and contractility on isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1996;271(Suppl 4):H 1499-1505 g.
  75. Zager RA, Johnson AC, Lund S, et al. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Renal Physiol* 2006;290:1453-1462.
  76. Avgeropolou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, et al. The Ca<sup>2+</sup> sensitizer Levosimendan improves oxidative damage, BNP and proinflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamina. *Eur J Heart Failure* 2005;7:882-887.
  77. Silverman HJ, Peneranda R, Orens JB, et al. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: Association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 1993;21:31-39.
  78. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe

- sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
79. Packer M. The search for the ideal positive inotropic agent. N Eng J Med 1993;329:201-202.
80. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of Levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. Intensive Care Med 2005;31:638-644.
81. Morelli A, Teboul JL, Maggiore S, et al. Effects of Levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. Crit Care Med 2006;34:2287-2293.

## Hemoglobina glucosilada en 1,152 sujetos con diabetes, que participaron en la estrategia UNEMEs Recorridos por la Salud en México en 2009

Miguel Ángel Lezana Fernández,\* Carlos Humberto Álvarez Lucas,\*\* Edith Milena Álvarez Martínez,\*\*\* Alicia Velázquez,\*\*\*\* Gabriela Ortiz Solís,<sup>1</sup> Guadalupe Yazmín Dávila Lara,<sup>2</sup> Agustín Lara Esqueda<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** hoy, México enfrenta una compleja situación de salud pública; sufrimos todavía enfermedades del subdesarrollo, como las asociadas con padecimientos infecciosos y desnutrición y, al mismo tiempo, enfrentamos desafíos de los países avanzados, como el cáncer, la obesidad, las cardiopatías y la diabetes. La diabetes es una enfermedad de muy alta prevalencia en nuestro país y es, sin duda alguna, el mayor reto que enfrenta el sistema nacional de salud. Además de ser la primera causa de muerte, es la principal causa de demanda de atención médica en consulta externa, una de las principales de hospitalización y la enfermedad que consume el mayor porcentaje del gasto de nuestras instituciones públicas (alrededor de 20%). Uno de cada cinco diabéticos (19.6%), identificados a través de la ENSANUT 2006, tuvo cifras menores a 8% de hemoglobina glucosilada (HbA1c); 40.0% osciló entre 8 y 12%, y el resto (40.4) registró cifras mayores a 12%, lo que refleja una cobertura de control de 20% en el país, muy por debajo de lo deseado.

**Material y método:** estudio observacional, transversal y descriptivo, con muestra aleatoria. Se identificaron los pacientes diabéticos que asisten al "Recorrido por tu Salud" a quienes se cuantificó la HbA1c durante el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre del 2009 y se analizaron con un paquete estadístico con nivel de confianza del 95%.

**Resultados:** se estudiaron 1,152 personas: 73% mujeres y 27% hombres, con una proporción de 3:1, respectivamente. Se encontró una media de 55.6 años, mediana y MODA aproximada de 56 años, con desviación estándar de 13.1423091. Se encontró que la población con porcentajes menores o iguales a 7%, recomendados por la ADA como adecuados, corresponde a 484 personas (42%) comparadas con 668 individuos (58%) con concentraciones mayores a 7%. Se encontró una media aritmética de HbA1c de 8.1%, con una desviación estándar de 2.44299135, una MODA de 5.9% y una mediana de 7.6%.

**Conclusiones:** el principal método con que cuentan los clínicos para relacionar el control individual de la glucemia con el riesgo de complicaciones es la medición de la HbA1c.

**Palabras clave:** hemoglobina glucosilada (HbA1c), diabéticos, UNEMEs, Recorridos por la Salud, México.

### ABSTRACT

**Background:** Today, Mexico faces a complex situation of public health diseases still suffer from underdevelopment, such as those associated with infectious diseases and malnutrition while facing challenges from advanced countries, such as cancer, obesity, heart disease and diabetes. Diabetes is a disease of high prevalence in our country and is undoubtedly the biggest challenge facing the national health system. Besides being the leading cause of death, is the leading cause of demand for outpatient care, a major hospital and the disease that consumes the largest share of spending of our public institutions (about 20%). One in five diabetics (19.6%) identified through the ENSANUT 2006 had figures of less than 8% of glycosylated hemoglobin (HbA1c), 40.0% ranged between 8 and 12%, and the remainder (40.4) showed levels greater than 12%, reflecting a coverage of 20% control in the country, much lower than desired.

**Material and Methods:** Observational, transversal and descriptive random sample. Diabetic patients were identified to attend the "Tour of Your Health" whom HbA1c was measured during the period from January 1 to December 31, 2009 and analyzed with the statistical package with a confidence level of 95%.

**Results:** 1,152 persons were studied: 73% female and 27% male, with a ratio of 3:1, respectively. There was an average of 55.6 years, median and mode of approximately 56 years, with standard deviation of 13.1423091. We found that people with percentages less than or equal to 7% recommended by the ADA as appropriate, corresponding to 484 people (42%) compared with 668 individuals (58%) with concentrations greater than 7%. There was an arithmetic mean HbA1c of 8.1% with a standard deviation of 2.44299135, a mode of 5.9% and a median of 7.6%.

**Conclusions:** The main method by which clinicians have to relate the individual control of blood glucose with the risk of complications is the measurement of HbA1c.

**Key words:** glycated hemoglobin (HbA1c), diabetes, Uneme, Health Tours, Mexico.

**H**oy, México enfrenta una compleja problemática de salud pública, sufrimos todavía enfermedades del subdesarrollo, como las asociadas con padecimientos infecciosos y desnutrición y, al mismo tiempo, enfrentamos desafíos de los países avanzados, como el cáncer, la obesidad, las cardiopatías y la diabetes. Junto con esta transición epidemiológica, enfrentamos rezagos inocultables, como los elevados índices de mortalidad materno-infantil.<sup>1</sup>

La coexistencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular en un mismo individuo, especialmente obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión e hiperlipidemias, se describió hace ya varias décadas. En la actualidad, el término más aceptado para describir este conjunto de padecimientos es el de síndrome metabólico. Aunque existe controversia sobre el papel que la resistencia a la insulina juega como factor desencadenante, hay consenso acerca de la participación de la obesidad, especialmente de distribución abdominal, en su desarrollo.

En 1993, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, se identificó una prevalencia nacional de síndrome metabólico de aproximadamente 30% en la población de 20 años y más. Hace poco, en una población de adultos de la Ciudad de México, sin diagnóstico de diabetes mellitus, se obtuvo una prevalencia de 43%. La creciente epidemia de enfermedades crónicas en México,

especialmente de las enfermedades asociadas con la obesidad, como la diabetes y la hipertensión arterial, anticipan un crecimiento explosivo del síndrome metabólico.<sup>1</sup>

La Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2000 mostró que 15% de los adultos mayores de 20 años sufren diabetes tipo 2 y aproximadamente 30% hipertensión arterial. La prevalencia de dislipidemia es cercana a 30%. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) indican que siete de cada diez personas adultas tienen sobrepeso y obesidad. Estas cifras obligan al desarrollo de estrategias de control de los riesgos asociados con este síndrome y a la capacitación del personal de salud para la atención de las personas afectadas, cuyo número crecerá de manera importante en las décadas por venir.<sup>1</sup>

La diabetes es una enfermedad de muy alta prevalencia en nuestro país y es, sin duda alguna, el mayor reto que enfrenta el sistema nacional de salud. No sólo es la primera causa de muerte, sino también la principal de demanda de atención médica en consulta externa, una de las principales de hospitalización y la enfermedad que consume el mayor porcentaje del gasto de nuestras instituciones públicas (alrededor de 20%).<sup>1</sup>

El sobrepeso y la obesidad son dos de los principales factores de riesgo a los que se enfrenta la población mexicana y el sistema de salud. Su prevalencia en adultos se incrementó de 34.5% en 1988 a 69.3% en 2006. El sobrepeso y la obesidad se asocian con varias de las principales causas de muerte en el país, como la diabetes, las enfermedades cardio y cerebro vasculares, y el cáncer de mama, entre otras. Se calcula que estos factores de riesgo son responsables de alrededor de 50 mil muertes directas al año.<sup>1</sup>

Se calcula que en el país hay más de 7.3 millones de personas de 20 años y más que sufren de diabetes y 50% desconocen su condición.<sup>2</sup> El control de esta enfermedad es difícil para los proveedores de servicios y para los pacientes. La medicación, las inyecciones de insulina y el monitoreo de la glucemia son complejos y molestos; los gastos asociados con la enfermedad no son despreciables, y el apoyo familiar y social que requieren estos enfermos son considerables.<sup>3</sup>

Las principales estrategias de control de esta enfermedad son la detección de casos, la promoción de la actividad física, el control de peso y el monitoreo de la calidad del tratamiento. Los resultados, sin embargo, dejan mucho que desear. Las cifras disponibles de cobertura efectiva

\* Director General del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades.

\*\* Director General Adjunto de Programas Preventivos.

\*\*\* Educadora en diabetes del Programa de Salud del Adulto y del Anciano.

\*\*\*\* Coordinación de Velago Fitness.

<sup>1</sup> Subdirectora de Enfermedades Crónico-degenerativas del PSAA.

<sup>2</sup> Médica integrista del Programa de Salud del Adulto y del Anciano.

<sup>3</sup> Director del Programa de Salud del Adulto y del Anciano .

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Lezana Fernández. Director General del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades.

Recibido: 1 de marzo, 2010. Aceptado: mayo, 2010.  
Este artículo debe citarse como: Lezana-Fernández MA, Álvarez-Lucas CH, Álvarez-Martínez EM, Velázquez A y col. Hemoglobina glucosilada en 1,152 sujetos con diabetes, que participaron en la estrategia UNEMEs Recorridos por la Salud en México en 2009. *Med Int Mex* 2010;26(4):337-345.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

del tratamiento de este padecimiento son inferiores a 40% en la mayoría de las entidades federativas, y la mortalidad, lejos de disminuir, se ha incrementado de 53 a 63 por 100 mil habitantes en los últimos cuatro años.<sup>1</sup>

Uno de cada cinco diabéticos (19.6%) detectados a través de la ENSANUT 2006 presentó cifras menores a 8% de hemoglobina glucosilada (HbA1c); 40.0% osciló entre 8 y 12%, y el resto (40.4) registró cifras mayores a 12%, lo que refleja una cobertura de control de 20% en el país, muy por debajo de lo deseado. El análisis de datos por institución permite identificar que la cuarta parte (24.7%) de las personas con diabetes adscritas al Seguro Popular registraron cifras de control adecuadas, en contraste con 18.8% en derechohabientes del IMSS, 18.5% del ISSSTE, 17.8% de población no asegurada y 17.4% de otras instituciones de seguridad social.<sup>3</sup>

Los datos de esa misma fuente permiten inferir que las personas con diabetes no controlada tienen un riesgo más alto (25-40%) de sufrir amputación de miembros inferiores, con una frecuencia de hospitalización tres veces mayor. Información adicional relevante señala el antecedente de bajo peso al nacer y aumento de peso mayor a lo normal durante la adolescencia, al igual que mayor acumulación de grasa en el abdomen. Un alto porcentaje sufre hipertensión arterial, concentraciones anormales de colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y ácido úrico antes de la aparición de la hiperglucemia.<sup>4</sup>

El tratamiento integral previene la aparición de complicaciones. De hecho, hay evidencias que indican que en la falta de apego al tratamiento está el origen del carácter crónico de esta enfermedad. En los países desarrollados el apego al tratamiento es de 50% contra 25% en los países con menor desarrollo. Por ello es necesario modificar las estrategias de control de esta enfermedad para incluir la alfabetización en diabetes, que comprende la realización de actividad física, la alimentación de acuerdo con las características individuales de los enfermos, el control de peso y el auto-cuidado de la salud.<sup>3</sup>

### **Determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA1c)**

La hemoglobina es una proteína presente en los glóbulos rojos de la sangre (pigmento de color rojo), que tiene como función transportar el oxígeno de los pulmones a los diferentes tejidos del cuerpo; está formada por varias fracciones y la más abundante es la hemoglobina A (HbA),

que constituye 90% del total de la hemoglobina de los glóbulos rojos. El restante 10% lo forman otras pequeñas fracciones (HbF, HbA2).<sup>13</sup>

La HbA1 está formada por cuatro subfracciones: HbA1a1, HbA1a2, HbA1b y la HbA1c: la hemoglobina glucosilada también es llamada hemoglobina glicada o glicohemoglobina.<sup>13</sup> La hemoglobina glucosilada es una prueba sanguínea para evaluar el control glucémico en personas con diabetes mellitus. El resultado de este test ofrece una concentración promedio de la glucosa en sangre durante aproximadamente los últimos tres meses previos. Es fiable, no se requiere ayuno y su lectura se realiza en porcentaje.<sup>13</sup>

La cantidad de hemoglobina que es glucosada está directamente relacionada con la concentración promedio de glucosa en sangre. En personas sanas alrededor de 4 a 6% del total de la hemoglobina es glucosada; en personas con diabetes las concentraciones altas de glucosa en sangre dan lugar a una sobreglicosilación de proteínas en todo el cuerpo, y así el porcentaje puede duplicarse o hasta triplicarse dependiendo del grado de hiperglucemia.<sup>13,14</sup>

La hemoglobina también transporta azúcar debido a que los azúcares pueden adaptarse a todo tipo de proteína en el organismo. La glucosilación o glicación es un proceso de unión de la glucosa con proteínas sanguíneas, que puede ocurrir en las terminales amino de las cadenas alfa y beta, así como en otros sitios con grupos amino libres, es irreversible y no requiere la participación de enzimas.<sup>13,14</sup>

La glucosa pasa libremente al interior de los glóbulos rojos (eritrocitos) de manera proporcional a la cantidad presente en la sangre durante los 120 días de vida de éstos; en el interior, la glucosa se combina con las proteínas que forman la HbA, dando lugar a la HbA1 (HbA1 es la HbA a la que se han unido moléculas de glucosa). A mayor cantidad de glucosa en la sangre, mayor cantidad de A1 y de su fracción HbA1c, la cual es la especie de mayor prevalencia y mejor caracterizada.<sup>13</sup>

En la práctica clínica se recomienda la medición de la HbA1c ya que es más estable e incluye todas las fracciones. Los valores normales de referencia son diferentes para una y otra. Los valores normales de la HbA1c son de 4-6%, mientras que los de la HbA1 total son de 6 a 8-9%.<sup>13,14</sup>

¿Qué es lo que refleja la HbA1C? en virtud de que los glóbulos rojos tienen una vida media de 120 días, la cuantificación de hemoglobina glucosilada refleja la

concentración de glucosa prevalente a la que han estado expuestos los eritrocitos de los glóbulos rojos durante ese periodo.<sup>14</sup>

La cuantificación porcentual de la HbA1c o HbA1c no refleja un simple promedio de glucosa sanguínea durante los 120 días previos, sino que es un promedio ponderado, lo cual quiere decir que 50% del resultado de la medición refleja la concentración de glucosa en sangre durante el mes previo (último mes), otro 25% está dado por la concentración de glucosa del segundo mes previo a la medición actual, y el 25% restante por el tercer y cuarto mes previos. Esto quiere decir que las concentraciones más recientes de la glucosa sanguínea inciden más en los valores de hemoglobina glucosilada (último mes) que las de los meses anteriores (segundo, tercero y cuarto mes previos).<sup>13,14</sup>

La frecuencia de análisis de la HbA1c depende del régimen de tratamiento utilizado y del juicio clínico del médico o del miembro del equipo que lleva el tratamiento.<sup>15</sup>

La Asociación Americana de Diabetes recomienda que debe realizarse una prueba de HbA1c por lo menos dos veces al año en pacientes que alcanzan las metas de tratamiento (y cuyo control de glucemia sea estable), y trimestralmente (cuatro veces al año) en los pacientes cuyo régimen de tratamiento haya sido modificado o no estén alcanzando las metas de control glucémico.<sup>12</sup>

El cuidado previo al embarazo en mujeres con diabetes requiere un monitoreo especializado para lograr una fertilidad máxima y un desarrollo óptimo embrionario y fetal. Inicialmente, las concentraciones de HbA1c se evalúan cada mes, después cuando se alcance un control glucémico apropiado. Las concentraciones de HbA1c deben medirse a intervalos de 6 a 8 semanas hasta la concepción.<sup>16</sup>

Después de 3 a 4 semanas con cambios radicales en el estilo de vida y tratamiento del paciente, se empezarán a reflejar los cambios en los valores de HbA1c.

Las metas ideales dentro de un rango normal de referencia para HbA1c para personas sin diabetes es de 4 a 6%. La American Diabetes Association recomienda las siguientes metas: para adultos con diabetes menos de 7%, para mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 o tipo 2 menos de 6%, pre-escolares entre 0 y 6 años 7.5% - 8.5%, escolares entre 6 y 12 años menos de 8.0%, adolescentes y adultos jóvenes entre 13 y 19 años menos de 7.5%.<sup>12</sup>

La American Association of Clinical Endocrinologists y la American Association of Diabetes Educators recomien-

dan para personas con diabetes menos de 6.5%; de igual forma las recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Diabetes son las siguientes: normal menos de 6%, adecuado para personas con diabetes menos de 6.5% e inadecuado más de 7%.<sup>16,17,18</sup>

Según la Asociación Canadiense de Diabetes, un valor de HbA1c menor a 6.5% en pacientes con diabetes tipo 2 puede ser considerado ideal para disminuir el riesgo de nefropatía; sin embargo, debe valorarse igualmente el riesgo de hipoglucemia en estos pacientes.<sup>19</sup>

En mujeres con diabetes tipo 1 o tipo 2 pre-existente que planean un embarazo se recomienda mantener cifras de HbA1c por debajo de 6% desde antes del mismo.

En México se recurre a la medición de la HbA1c en alrededor de 12% de las personas que acuden a las instituciones del Sector Salud, por lo que es importante señalar la correlación de la HbA1c con promedios de glucosa sanguínea. Sin tomar en cuenta las consideraciones hechas con respecto al promedio ponderado de las glucemias precedentes a la cuantificación de HbA1 total o HbA1c, se ha establecido que cada incremento de 1% en el porcentaje de HbA1c corresponde a un incremento aproximado de 30-35 mg/dL en el promedio simple de la glucosa sanguínea, lo cual da una idea del control glucémico sin que sea estrictamente verdadero.<sup>3,11,20</sup>

La Asociación Americana de Diabetes ha planteado una comparación de los resultados de las pruebas de glucosa sanguínea con los resultados de la HbA1c:<sup>12</sup>

HbA1c (%)	Promedio de glucosa plasmática (mg/dL)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

El porcentaje de HbA1c debe compararse con los resultados del monitoreo diario de la glucosa sanguínea capilar, ya que se puede dar el caso de un resultado de HbA1c normal por episodios frecuentes de hipoglucemia y no por un control glucémico estable.<sup>13</sup>

Otra situación que puede presentarse es que una persona con diabetes mida su glucosa sanguínea sólo una vez en el día en ayunas con resultados normales, pero su HbA1c arroja un porcentaje muy elevado, lo que puede significar que sus promedios de glucosa sanguínea en los meses anteriores estuvieron por encima de 200 mg/dL. Esta discrepancia indica que probablemente en otros momentos del día las concentraciones de glucosa sanguínea son muy altas; por lo tanto, es recomendable realizar un monitoreo de glucosa sanguínea más frecuente (pre y posprandial) y no tener la falsa impresión de un buen control de glucemia por glucosas en ayuno con valores cercanos a lo normal.<sup>13</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal y descriptivo, con muestra aleatoria. Se identificarán los pacientes diabéticos que asistan al evento y se les medirá la HbA1c, se registrarán sus datos personales durante el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre del 2009 y se analizarán con un paquete estadístico con un nivel de confianza del 95%. Los datos demográficos recabados se analizarán en una base de datos creada para el caso en el programa SPSS, versión 11. Se determinarán el valor promedio, la mediana, la moda y la desviación estándar de las variables ordinales, entre ellas las cifras de HbA1c.

En este estudio se utilizará la prueba A1CNow+® que provee una medición cuantitativa del porcentaje de concentraciones de hemoglobina glucosilada (%A1c) en muestras de sangre entera capilar (punción de dedo) o venosa. La prueba es para uso profesional para monitorear el control glucémico en personas con diabetes.

El principio de la prueba A1CNow+® se caracteriza por una tecnología denominada MODM® (Método de Detección Micro-Óptica) que incorpora microelectrónica, óptica y tiras químicas reactivas secas dentro de un monitor reutilizable, autónomo, integrado y portátil con un cartucho de prueba desechable. Una mezcla sin medir de sangre entera (diluida) se aplica directamente en el puerto de muestras y los resultados aparecen en la pantalla en forma numérica en el cristal líquido del monitor después de cinco minutos. No tiene interruptores o botones, el monitor se activa automáticamente al insertar el cartucho de prueba.

El monitor A1CNow+ utiliza tecnología de inmunoensayo y química para medir A1C y la hemoglobina total, respectivamente. Al agregar una muestra de sangre diluida, unas micropartículas azules conjugadas a anticuerpos anti-A1C migran a lo largo de las tiras reactivas. La cantidad de micropartículas azules capturadas en las tiras refleja la cantidad de A1C en la muestra.

La calibración del A1CNow+ se realiza con una serie de muestras de sangre a las que un laboratorio certificado por el Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina (NGSP) les ha asignado un valor utilizando un método de referencia NGSP.

Como parte del Programa Nacional de Salud 2007-2010, los programas específicos de diabetes mellitus y riesgo cardiovascular, con el propósito de que los sujetos en riesgo utilicen los servicios de salud para su evaluación y tratamiento integral de manera institucional, fue necesario establecer modelos innovadores de atención multidisciplinaria y esquemas de organización que garanticen la cobertura universal de los servicios para la población en riesgo. Las Unidades de Especialidades Médicas (UNEMEs de Enfermedades Crónicas) son la alternativa para dicha atención integral. En Estados Unidos, Irlanda<sup>5</sup> y otros países de Europa se han utilizado con éxito modelos similares.<sup>6,7</sup>

El modelo de las UNEMEs desarrolla esquemas integrales para prevención clínica especializada, diseñado para atender pacientes con sobrepeso, obesidad, riesgo cardiovascular, prediabetes y diabetes mellitus y, así, contribuir a reducir el riesgo de complicaciones y a disminuir la mortalidad por estas causas. Algunos modelos<sup>7,8,9</sup> han utilizado la telemedicina como un mecanismo de apoyo.

El análisis de los estudios revisados por Renders y colaboradores,<sup>7</sup> señala que las intervenciones interdisciplinarias tuvieron mejores resultados que los obtenidos durante el tratamiento convencional otorgado en unidades de primer contacto. La eficacia de las UNEMEs será evaluada de manera permanente conforme a los indicadores seleccionados del programa. La vigilancia del apego al tratamiento será un objetivo del funcionamiento de estas unidades y la información generada tendrá una significativa utilidad para la planeación de futuros servicios del Sector Salud.

Además, con la finalidad de difundir estas unidades se estableció una alianza estratégica con objetivos comunes

entre el Programa de Salud del Adulto y del Anciano del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud, *Velago Fitness*, la industria alimentaria y la farmacéutica, es decir UNEMEs- Recorrido por la Salud, es un conjunto de pruebas estructuradas con equipo de la más alta tecnología y profesionales de la salud capacitados, con el fin de conocer y evaluar el estado de salud, así como la condición física de la población en general. Se realizó mediante pruebas que se realizan en diferentes estaciones y se dividen de la siguiente manera:

**Estación 1.** Peso y estatura, IMC, perímetro de cintura, composición corporal, gasto energético basal.

**Estación 2.** Presión arterial, frecuencia cardiaca en reposo, glucemia en ayuno o casual, perfil de lípidos, hemoglobina glucosilada, microalbuminuria, antígeno prostático.

**Estación 3.** Espirometría: se mide la función pulmonar en fumadores o personas expuestas a humos contaminantes.

**Estación 4.** Porcentaje de grasa corporal (plicometría)

**Estación 5.** Densitometría ósea: diagnóstico y monitoreo de la densidad ósea.

**Estación 6.** Oftalmología: valoración de la presión intraocular, nervio óptico y campos visuales.

**Estación 7.** Salud bucal: detección de problemas en la cavidad oral a través de una cámara intraoral.

**Estación 8.** Medición de estrés: medición del estrés físico y mental.

**Estación 9.** Evaluación de la condición física: mide la condición física por medio del consumo máximo de oxígeno.

**Estación 10.** Resultados: reporte impreso de los resultados obtenidos en cada prueba y cálculo de la edad corporal.

**Estación 11.** Estilos de vida saludables: recomendaciones para adquirir actitudes y prácticas para tener un estilo de vida saludable.

**Estación 12.** Consulta médica: a las personas que se encuentren fuera de rango en alguna de las pruebas se les brinda una consulta médica al obtener su resultado.

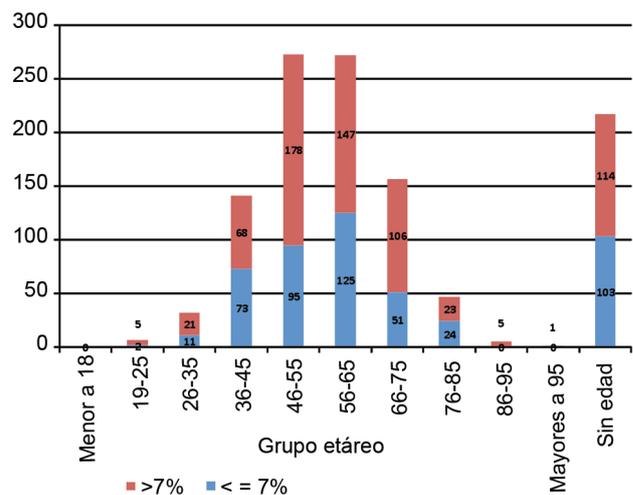
## RESULTADOS

En el año 2009 el Recorrido por la Salud finalizó con 319 actividades, con un alcance a 38,129 personas de los estados de: Aguascalientes, Chihuahua, Distrito Federal, Durango, Estado de México, Guanajuato, Guerrero, Hi-

dalgo, Morelos, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, San Luis Potosí, Tabasco, Tamaulipas, Tlaxcala, y Quintana Roo; se efectuaron en clubes deportivos, hospitales, empresas, maratones, carreras, escuelas y universidades, ferias de salud, centros comerciales y congresos.

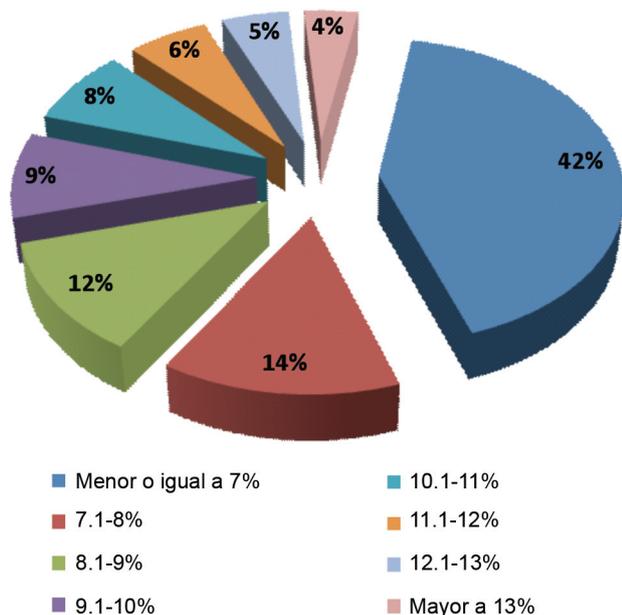
La población estudiada comprende 1,152 personas, 73% mujeres y 27% hombres, con una proporción de 3:1, respectivamente. Se encontró una media de 55.6 años, mediana y moda de 56 años, con una desviación estándar de 13.1423091; fueron 934 personas mayores de 20 años.

Al analizar los datos por grupo etario se encontró que la población total con porcentajes menores o iguales a 7%, recomendadas por la ADA como adecuados, corresponde a 484 (42%) personas, comparadas con 668 (58%) personas con concentraciones mayores del 7%. El grupo etario con mayor afluencia al estudio correspondió al de 46 a 65 años, que fue el grupo con cifras de HbA1c menores o iguales a 7% con un alto porcentaje: 19% del total de estudiados (1152) y 45% del total de menores o iguales de 7%, comparado para con 28 y 49%, respectivamente, para el mismo grupo etario para cifras mayores al 7% (desafortunadamente existió casi 19% de personas de las que no se reporta edad). Se encontró una media aritmética de HbA1c de 8.1%, con una desviación estándar de 2.44299135, una MODA de 5.9% y una mediana de 7.6%. (Figura 1)



**Figura 1.** Resultado de HbA1c por grupo etario. UNEMEs- Recorrido por tu salud. México. 2009.

De los resultados de HbA1c por porcentaje se encontró que 42% (484 personas) tiene cifras controles menores o iguales a 7% y de las que tienen cifras mayores a 7% (58%) se desglosan los porcentajes en la Figura 2.

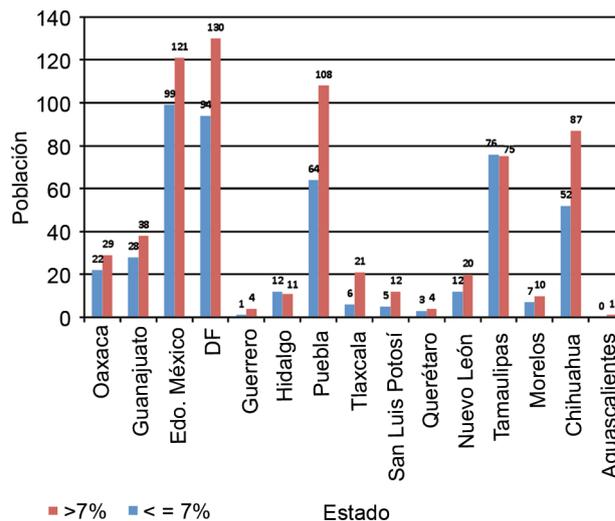


**Figura 2.** Resultado de hemoglobina glucosilada por porcentaje. UNEMES-Recorrido por tu salud. México, 2009.

En las poblaciones estudiadas se encontró que las personas con concentraciones de HbA1c menores o iguales a 7%, que se ubicaron en el Estado de México y en el Distrito Federal con un total de 193 (17%), las cifras mayores a 7% se encontraron igualmente en el Estado de México y el Distrito Federal, con 22%; ambas poblaciones fueron las de mayor afluencia en el estudio, prácticamente cubrían 38% del total. Estado de Puebla, de 172 personas estudiadas, aproximadamente 63% se encontró con cifras en descontrol mayores a 7%. En el estado de Tamaulipas, de 151 personas prácticamente existió una persona controlada por cada persona en descontrol glucémico. Se describe el resto de las poblaciones estudiadas y las cifras de HbA1c encontradas, en la Figura 3.

## DISCUSIÓN

La importancia clínica de la determinación de la HbA1c deriva de que es un valor que provee una visión objetiva del control glucémico del paciente, por parte de su pro-



**Figura 3.** Resultado de HbA1c según estado. UNEMES-Recorrido por tu salud. México, 2009.

fesional de la salud y la medición ambulatoria permite una interacción, entre ambos, en la unidad de salud en un primer contacto.

El papel central del análisis de HbA1c se deriva de su posición en los reportes de los grandes estudios clínicos, donde numerosos investigadores han demostrado que existe una correlación entre la HbA1c y el control glucémico a largo plazo en personas con diabetes.

El Estudio sobre el Control de la Diabetes y sus Complicaciones y el Estudio Prospectivo de Diabetes en el Reino Unido (DCCT y UKPDS respectivamente por sus siglas en inglés) mostraron que la relación entre la hemoglobina glucosilada y el riesgo de complicaciones es lineal. El DCCT demostró que el riesgo de desarrollo y avance de las complicaciones crónicas de la diabetes tipo 1 está estrechamente relacionado con el grado de control glucémico, según lo medido por determinaciones de hemoglobina glucosilada. Los pacientes que tuvieron concentraciones de HbA1c cercanas a lo normal gozaron de mejor salud y tuvieron menos episodios de enfermedad ocular, enfermedad renal y daño a los nervios. Por lo tanto, los resultados del DCCT prepararon el terreno para establecer metas específicas de tratamiento de la diabetes con HbA1c como un índice del promedio de glucosa en sangre.

Estos estudios proporcionan el principal método que tienen los clínicos para relacionar el control individual de la glucemia con el riesgo de complicaciones sin que

se pueda identificar un nivel donde el riesgo desaparezca y convierten a la HbA1c en una prueba obligada cuando esté disponible.

El Estudio de las Acciones para el Control del Riesgo Cardiovascular en Diabetes (ACCORD por sus siglas en inglés) confirmó que las concentraciones progresivamente bajas de HbA1c se asocian con reducción del riesgo de complicaciones micro y macrovasculares.

Al comparar estos resultados con un estudio realizado en 2008 por la Subsecretaría de Innovación y Calidad (SIC) en 640 centros de salud del país, de los cuales se obtuvo una muestra aleatoria de 5,827 expedientes de pacientes con hipertensión arterial, demostró que en el último año menos de 10% de estos expedientes contaban con datos de laboratorio de colesterol, triglicéridos, urea, creatinina y HDL/LDL, necesarios para el seguimiento y adecuación de las estrategias terapéuticas.<sup>11</sup>

La revisión de expedientes clínicos identificó lo siguiente: sólo 7.5% de los expedientes tenía un resultado de hemoglobina glucosilada en el último año, de éstos 33% tenía cifras inferiores a 6.5 mg/dL (control adecuado). En la revisión del registro de la última consulta, 80% de los expedientes mostraban un control inadecuado tomando como criterio las cifras de glucemia en ayunas, y tal como se vio en la revisión de expedientes de pacientes con hipertensión arterial, la constancia de que los pacientes diabéticos están siendo monitoreados con exámenes de laboratorio, tales como colesterol, triglicéridos, urea, creatinina y HDL/LDL es muy baja (12%). Estos resultados nos indican que en la atención ambulatoria es muy poco lo que se está haciendo por controlar convenientemente el curso de esta enfermedad crónica.<sup>11</sup>

El proyecto “UNEMES- RECORRIDO POR LA SALUD en el BICENTENARIO” pretende cubrir toda la República Mexicana, programó 600 reuniones con un esperado promedio total de 150,000 participantes (250 por actividad), con brigadas simultáneas.

Esto contribuirá a cumplir una de nuestras intervenciones estratégicas del Acuerdo Nacional de Salud Alimentaria “Objetivo Común y Responsabilidad Compartida.”

Fomentar entre la población una cultura por la salud que propicie cambios de actitudes saludables que reduzcan el sobrepeso y la obesidad.

Brindar una atención multidisciplinaria para el control adecuado del sobrepeso y la obesidad y prevenir la apa-

rición de otras enfermedades crónicas, para mejorar su calidad de vida.

Incrementar la detección oportuna del sobrepeso y la obesidad en las instituciones del Sector.

Generar información oportuna y de calidad en todos los niveles para la evaluación de las acciones del programa.

### Agradecimientos

Al Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades de la Secretaría de Salud, al apoyo irrestricto de Velago Fitness, así como a los patrocinadores de la industria farmacéutica y alimentaria de UNEMEs Recorrido por la Salud.

### REFERENCIAS

1. Programa Nacional de Salud 2007-2012 por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud. 1ª ed. México: Secretaría de Salud, 2007.
2. Villalpando S, et al. Prevalence and distribution of type 2 Diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. En prensa: Revista de Salud Pública de México.
3. Programa de Acción Específico 2007-2012 Diabetes Mellitus. 1a ed. México: Secretaría de Salud, 2008.
4. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, y col. ENSANUT 2006. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
5. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) JAMA 2001;285:2486-2497.
6. Landon B, Hicks LRS, O'Malley AJ, Lieu T, et al. Improving the management of chronic disease at community health centers. N Engl J Med 2007;356:921-934.
7. Renders CM, Valk GD, Griffin S, Wagner EH, et al. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; Issue 4. Art No. CD001481.
8. Shultz EK, Nazareth I, Donegan C, Haines A. Evaluation of general practice computer templates: lessons from a pilot randomized controlled trial. Method Inf Med 1999;38:177-181.
9. Marrero DG, Vandagriff JL, Kronz K, Fineberg NS, et al. Using telecommunication technology to manage children with diabetes: The Computer-linked outpatient clinic (CLOC) study. Diabetes Educ 1995;21:313-319.
10. Renders CM, Valk G, Griffin S, Wagner E, et al. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings. Diabetes Care 2001;24:1821-1833.
11. Rendición de Cuentas en Salud 2008. 1a ed. México: Secretaría de Salud, 2009.

12. American Diabetes Association. "Standards of Medical Care in Diabetes 2010". *Diabetes Care* 2010;33: Suppl.
13. Pérez-Pastén L. Educación en el Automanejo de la Diabetes. Guía para el paciente y el educador en diabetes. 4a ed. México, 2008;p:298-299.
14. International Diabetes Federation. Consultative Section on Diabetes Education. *Diabetes Education Modules*. Brussels, Belgium, 2007.
15. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. *Guía Global para la Diabetes tipo 2*. Bruselas, Bélgica, 2006.
16. American Association of Diabetes Educators. *Diabetes Education Review Guide*. 2<sup>th</sup> ed. Chicago, Illinois, 2009.
17. American Association of Clinical Endocrinologists-American College of Endocrinology. Consensus Panel on type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control. *Endocrine Practice* 2009;15(6).
18. Organización Panamericana de la Salud. "Guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) de diagnóstico, control y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2". Washington, 2008.
19. Canadian Diabetes Association. *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. *Canadian Journal of Diabetes* 2008;32(Suppl 1).
20. Secretaría de Salud. *Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus*. NOM. México, 2010.

## Uso ilícito de modelantes y efectos adversos

Guillermo Murillo-Godínez\*

En años recientes se ha incrementado el interés por la imagen corporal debido, en parte, a los actuales parámetros de belleza difundidos por los medios de comunicación masiva.<sup>7</sup> La Asociación Americana de Cirugía Plástica y Estética reporta que desde el año 2002 se realizan 6.9 millones de cirugías estéticas anuales en Estados Unidos (por ejemplo, implantes mamarios).<sup>6,4</sup> El número de procedimientos se incrementó 22.8% de 1997 a 2002. En esas estadísticas no están incluidos los procedimientos ilegales realizados por personal no capacitado o con productos ilícitos.<sup>4</sup> La inyección de gel de silicón, como modelante mamario en Asia (por ejemplo en Corea), es una práctica frecuente.<sup>9,26</sup>

En nuestro país, los procedimientos se realizan en “clínicas estéticas” o en “salones de belleza”<sup>3,4,5</sup> hechos por “cosmetólogos”, aún con el conocimiento de que este procedimiento es ilegal, o incluso, en las mismas casas y por los mismos familiares o amistades.<sup>56</sup> Los productos ilícitos están camuflados con los nombres de “vitaminas” o “colágeno”;<sup>10</sup> esto predomina en países subdesarrollados, como México, por cuestiones económicas y educativas.<sup>6</sup> En nuestro medio ha habido varios reportes, no muy abundantes, sobre la utilización de este tipo de sustancias, el primero fue en 1972.<sup>1-4,6,8,10,17,34,44,56,57</sup> En la Clínica de Modelantes del Hospital General de México cada semana se atienden entre 5 y 10 casos nuevos de pacientes con esta problemática de salud.<sup>58</sup>

\* Médico internista.

Correspondencia: Dr. Guillermo Murillo-Godínez. Crisantemos 116, colonia Prados de la Capilla, Querétaro 76176, Qro. Correo electrónico: gmg@cablecomqro.com.mx

Recibido: 11 de diciembre, 2009. Aceptado: marzo, 2010.  
Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. Uso ilícito de modelantes y efectos adversos. Med Int Mex 2010;26(4):346-349.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

### Historia

La utilización de modelantes es un procedimiento antiguo, en uso desde el siglo XIX.<sup>17,43</sup> En 1899, Gersuny inyectó aceite mineral en el escroto de un paciente con orquiectomía bilateral por tuberculosis genital.<sup>43</sup> En 1900, el mismo autor, inyectó petrolato en la nariz para corrección de una deformidad en la silla de montar.<sup>33</sup> En 1902, Eckstein reportó las desventajas y complicaciones del uso de la parafina; sin embargo, para 1911, su inyección había ganado cierta popularidad, por ser un método sencillo.<sup>22,52</sup> El uso de silicona líquida inyectada, con fines cosméticos, se popularizó después de la segunda Guerra Mundial (1937-1945).<sup>7</sup> La inyección de materiales extraños para aumentar el volumen mamario fue una técnica frecuentemente utilizada en las décadas de 1960-1970 (el uso de silicones se introdujo en 1965)<sup>43</sup> y, también, se utilizó como método para evitar llevar a cabo el servicio militar en algunos países; recientemente ha cobrado cierto auge en el grupo de transexuales, como método de feminización.<sup>6</sup> La neumonitis aguda por inyección de silicón fue primeramente descrita en 1983 en tres transexuales.<sup>37</sup> En 1995 se reportó, por primera vez, la inyección de aceite vegetal como modelante mamario.<sup>36</sup> En 1998 se describió, quizá, el primer caso de intoxicación por guayacol.<sup>2</sup> También se utiliza la inyección de estos materiales para aumentar el volumen de otras regiones corporales (glúteos, muslos, órbitas, párpados, piel cabelluda, labios mayores, pene, etc.).<sup>2,3,46-51</sup>

### Modelantes

Entre los modelantes ilícitos están: el guayacol,<sup>1,2,3</sup> la silicona líquida,<sup>1,4,5,7,9,11,37</sup> el aceite mineral (parafina-vaselina-líquida, petrolato),<sup>1,6,8,17,29</sup> el aceite vegetal,<sup>36</sup> las grasas animal y autógena, colágeno bovino, ácido hialurónico, hidroxiapatita y los biopolímeros (microesferas de metacrilato en una suspensión de dimetilpolisiloxano) o mezclas de estos entre sí,<sup>1</sup> o, incluso, mezclas de ellos con

silicones impuros, industriales, aceites de oliva y de castor y ácido ricinoleico.<sup>8</sup> Otros productos utilizados en nuestro medio han sido: lanolina, cera de abeja, aceites de algodón, ajonjolí, girasol, sésamo, alcanfor y soya<sup>43,56</sup> los cuales se pueden aplicar, sólo en el Distrito Federal, en aproximadamente 3,000 clínicas de belleza “patito”.<sup>61</sup> Cuando se suscita algún problema legal, los abogados defensores de los “cosmetólogos” alegan que el “polivinilmetacrilato”, “no es considerado peligroso para la salud”.<sup>62</sup>

El guayacol ( $C_6H_4(OH)(OCH_3)$ ) también se conoce como metoxifenol,<sup>2</sup> o-metoxifenol, metilcatecol y éter monometílico de catecol (pirocatequina)<sup>28</sup> y se ha usado como desinfectante intestinal, anticongestivo, expectorante y como anestésico local.<sup>59</sup>

El alquitrán de madera se obtiene por destilación seca de la madera de pino, de enebro y de haya (*fagus selvática*). La destilación subsiguiente del alquitrán crudo produce varias fracciones, entre las que se encuentran la trementina y un aceite que contiene fenoles, creosol y tolueno. El residuo es la brea. La creosota (o cresota) es una mezcla de fenoles que se obtiene en la destilación con vapor del alquitrán de madera. Los principales compuestos fenólicos en la creosota son el creosol y el guayacol. La creosota de haya se prefiere a las creosotas de otras maderas, porque contiene mayor proporción de guayacol que de creosol.<sup>59</sup>

El principal constituyente de guayacol es el 2-metoxifenol.<sup>14</sup> Sus compuestos son el benzoato o benzosol, el carbonato o duotal, el sulfonato (potásico) o tiocol, el salicilato, el fosfato y el éter glicérico.<sup>12,28</sup>

El fosfato de guayacol también se conoce como éter fosfórico de guayacacilo y se ha usado como antiséptico intestinal y antipirético.

El éter glicérico de guayacol (3-(o-metoxifenoxi)-1,2-propanediol o 3' fenoxi-1,2-propanediol,<sup>2</sup> también se conoce como gliceril-guayacol-éter, guaifenesina, guayacolato de glicerilo, guayafenesina y guayanesin; se usa como expectorante<sup>15</sup> (béquico)<sup>32</sup> cuyo mecanismo de acción, para este fin mucolítico, es a través de la estimulación del XI par craneal (neumogástrico), de la reducción de la viscosidad del moco y del aumento de la actividad mucociliar;<sup>40,41</sup> su efecto colateral es la emesis.<sup>42</sup> Es el único en su clase terapéutica de venta sin receta, reconocido por la FDA<sup>1</sup> como seguro y efectivo.<sup>13</sup>

En nuestro medio, la presentación inyectable de guayacol contiene 100 mg/1 mL (Eucaliptine®) y en formulación

parenteral, la guaifenesina se encuentra asociada con otros compuestos (proxifilina + clorfenamina + lidocaína = gadital®).<sup>14</sup> Se considera que la dosis letal de guayacol es de 2 gramos.<sup>38</sup>

El “compómero” biopolímero II (polipropileno) es un polímero sintetizado en 1902 por el químico alemán Rhom, que lo patentó como plexiglas® en 1928. Está compuesto por cadenas de  $CH_3$  alternadas con silicio y oxígeno y es conocido también como silicón y la clase más común es el polidimetilsiloxano (silicona líquida).<sup>4</sup> Esta última es un material inerte que provoca mínima reacción tisular, tiene un alto grado de estabilidad térmica, una baja tensión superficial, carece de inmunogenicidad, con poco cambio en sus propiedades físicas durante el envejecimiento; por todo esto su uso frecuentemente es ilícito.<sup>11</sup>

La parafina ( $C_nH_{(2n+2)}$ ) fue descubierta en 1830 por Von Reichenbach y se obtiene por la purificación de la ozoquerita natural o de los residuos de la destilación del petróleo;<sup>22,28,43</sup> debe su nombre a la poca afinidad para reaccionar con otros compuestos químicos.<sup>39</sup> Primeramente se usó en 1890 para el tratamiento de la sífilis.<sup>43</sup> El aceite mineral se emplea como catártico (purgante, laxante).<sup>30,31</sup>

En el caso de los aceites vegetal y de oliva, la toxicidad se debe a la forma libre del ácido graso ya que su administración no parenteral, forma triacilglicerol, que es un éster de glicerol y ácido graso; el ácido graso es una grasa neutra y no tiene toxicidad.<sup>8,36</sup>

### Efectos colaterales

En nuestro país se ha usado el término de enfermedad o lesión por modelantes; sin embargo, este término se ha particularizado sólo para las complicaciones de tipo autoinmunitario.<sup>56,57</sup>

Los efectos colaterales pueden ser agudos y crónicos (hasta 30 años después),<sup>35</sup> controlables y letales, locales y sistémicos. Para los locales se han usado términos como: siliconoma, acuñado en 1964;<sup>45</sup> parafinoma (vaselinoma),<sup>32</sup> oleoma<sup>25</sup> y mastitis oleogranulomatosa<sup>6</sup> y se han acuñado términos como siliconosis, síndrome silicón<sup>11,24</sup> y alogenosis.<sup>63</sup>

### Complicaciones locales

Entre las complicaciones locales secundarias a la inyección de materiales extraños se encuentran: reacción inflamatoria (induración, eritema, aumento de temperatura, deformidad

y dolor), reacción a cuerpo extraño (granuloma, fibrosis), ulceraciones, fistulas, infección, hiperchromía, gigantomastia y ptosis.<sup>3,4,6,7,17</sup>

Puede haber también migración del material inyectado en forma gravitacional y antigravitacional.<sup>6,18</sup>

### Complicaciones sistémicas

Las complicaciones sistémicas pueden ser: hepatitis granulomatosa, neumonitis,<sup>5</sup> embolismo sistémico masivo,<sup>20,60</sup> neumonía lipoidica, edema agudo pulmonar,<sup>2</sup> carcinoma de células escamosas asociado con la inyección de aceite mineral,<sup>21</sup> SDRA, síndrome de embolia grasa,<sup>8</sup> enfermedad autoinmunitaria (la primera asociación de este tipo se realizó en Japón)<sup>53</sup> e inmunodeficiencia.<sup>1,19,27</sup>

### Tratamiento

Se han propuesto como tratamientos: antiinflamatorios, antibióticos,<sup>3,6</sup> inmunomoduladores, citotóxicos<sup>54,55</sup> y la extracción, dentro de lo posible, del material aplicado por medio de lipoaspiración con cánula fenestrada<sup>3,6</sup> así como resecciones<sup>17</sup> y reconstrucciones;<sup>6</sup> sin embargo, los pacientes suelen no aceptar las medidas terapéuticas propuestas<sup>3</sup> y, en ocasiones, aún cuando acuden al hospital, las complicaciones son tan graves que, eventualmente, ocasionan la muerte.<sup>1,2,6,23</sup> Uno de los pacientes mencionó que estas prácticas se siguen dando frecuentemente entre la comunidad homosexual (gay<sup>2</sup>), lo que debería alertar a las instituciones de salud de nuestro medio para prevenir a la población y controlar el uso indiscriminado de este tipo de sustancias.<sup>17</sup>

### REFERENCIAS

- Cabral AR, Alcocer-Varela J, Orozco TR, Reyes E, et al. Clinical histopathological, immunological and fibroblast studies in 30 patients with subcutaneous injections of modelants including silicone and mineral oils. *Rev Invest Clín (Méx)* 1994;46(4):257-266
- González GMD, Ibarra MG. Intoxicación por guayacol (metoxifenol). *Rev Méd Hosp Gen Méx* 1998;61(3):163-165.
- Lloret RM. Carta al Editor. *Gac Méd Qro* 1999;9(4):99.
- García CM, García DF, Luján GP, Herrera SY. Embolia pulmonar por inyección de polipropileno. Reporte de un caso. *Med Int Méx* 2009;25(4):326-329.
- Eronson AP, Schueler H, Perper JA. Massive systemic silicone embolism. A case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2006;27(2):97-102.
- Ochoa-Pell JA, Escamilla-Llano MI. Inyección de materiales extraños para aumento de volumen mamario. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Sanid Milit Mex* 2006;60(6):417-419.
- Fontbona TM, Altura MM, Gacitúa GH, Britzmann LB. Consecuencias de la inyección de silicona líquida en mamas. *Rev Chil Cir* 2003;55(4):389-393.
- Santos MLE, Pulido T, Bautista E, Porres M, et al. Síndrome de embolia grasa secundaria a inyección intramuscular de material oleoso. *Rev Inst Nal Enf Resp (Méx)* 2004;17(4):272-279.
- Chung KY, Kim SH, Kwon IH, Choi IS, et al. Clinicopathologic review of pulmonary silicone embolism with special emphasis on the resultant histology diversity in the lung. A review of five cases. *Yonsei Med J* 2002;43(2):152-159.
- Cuenca-Guerra R, Rivas-Jiménez J, Lugo-Beltrán I. Implantation of non-ethical materials of dubious quality. *Cir Plast* 1998;8(2):59-66.
- Schmid A, Tzur A, Leshko L, Krieger BP. Silicone embolism syndrome. A case report, review of the literature and comparison with fat embolism syndrome. *Chest* 2005;127(6):2276-2281.
- Spraycar M (ed). *Stedman's Medical Dictionary*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995;p:750.
- Corelli RL. Potencial terapéutico y tóxico de los fármacos sin prescripción médica. En: Katzung BG. *Farmacología básica y clínica*. México: Manual Moderno, 2007;p:1091.
- Madrigal R (coord.). *Vademécum Farmacéutico*. México: RGB editores, 2009;p:918,1047.
- Chapela MR, Salas HJ, Páramo RI. Antitusivos y expectorantes. En: Uriarte BV, Trejo FCSS. *Farmacología Clínica*. México: Trillas, 2003;p:143-144.
- Sumano LH. *Farmacología clínica en bovinos. Anestesia e inmovilización*. México: UNAM, 1990;p:243-279.
- Meza-Pérez A, Rodríguez PE. Gigantomastia secundaria a inyección de aceite mineral. Reporte de un caso. *Gac Méd Méx* 2004;140(2):215-218
- Wang J, Shih TT-F, Chang K. Silicone migration from silicone-injected breasts: magnetic resonance images. *Ann Plast Surg* 2002;48(6):617-621.
- Yel L, Chen W, Gupta S. Cellular immunodeficiency and autoimmunity in long-term mineral oil administration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(1):88-91.
- Price EA, Schueler H, Perper J. Massive systemic silicone embolism. A case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2006;27(2):97-102.
- Ciancio SJ, Coburn M. Penile salvage for squamous cell carcinoma associated with mineral oil injection. *J Urol* 2000;164(5):1650.
- Goldwyn RM. The paraffin story. *Plast Reconstr Surg* 1980;65(4):517-524.
- Ellenbogen R, Ellenbogen R, Rubin L. Injectable fluid silicon therapy. Human morbidity and mortality. *JAMA* 1975;234(3):308-309.
- Borenstein D. Siliconosis: a spectrum of illness. *Semin Arthritis Rheumatism* 1994;24(suppl. 1):1-7.
- Darsow U, Bruckbauer H, Worret WI, Hofmann H, Ring J. Subcutaneous oleomas induced by self-injection of sesame seed oil for muscle augmentation. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:292-294.
- Boo-Chai K. The complications of augmentation mammoplasty by silicone injection. *Br J Plast Surg* 1969;22(3-4):281-285.

27. Sergott TJ, Limoli JP, Baldwin CM, Laub DR. Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: a review of the literature, case studies and speculation for the future. *Plast Reconstr Surg* 1986;78(1):104-114.
28. Navarro-Beltrán EI (coord.) Diccionario terminológico de ciencias médicas. Barcelona: Salvat Editores, 1984;p:513,850.
29. Weller BF (edit.). Diccionario enciclopédico de ciencias de la salud. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997; p:614.
30. Dorland. Diccionario médico. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005;p:6.
31. Diccionario Mosby. Medicina, enfermería y ciencias de la salud. Madrid: Harcourt España, 2000;10,929.
32. Segatore L, Poli G. Diccionario Médico Teide. Barcelona: Teide, 1975;p:178,970.
33. Gersuny R. Ueber eme subcutane prothese. *Z Heilknde* 1900;1:199.
34. Ortiz-Monasterio F, Trigos I. Management of patients with complications from injections of foreign materials into the breasts. *Plast Reconstr Surg* 1972;50(1):42-47.
35. Granick MS, Solomon MP, Mosely LH, McGrath MH. Devasating granulomata of the lower extremities resulting from cosmetic injection of adulterated liquid silicone. *Plast Reconstr Surg* 1994;94(3):536-539.
36. Kiyokawa I, Utsumi K, Minemura K, Kasuga I, et al. Fat embolism syndrome caused by vegetable oil injection. *Intern Med* 1995;34(5):380-383.
37. Chastre J, Basset F, Viau F, Dournovo P, et al. Acute pneumonitis after subcutaneous injections of silicone in transsexual men. *NEJM* 1983;308(13):764-767.
38. Dreisbach RH, Robertson OW. Antisépticos. En: Dreisbach RH, Robertson OW. *Manual de Toxicología clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento.* México: Manual Moderno, 1988;p:333.
39. Cuesta de FF. Hidrocarburos-Intoxicación. En: Córdoba PD. *Toxicología.* México: Manual Moderno, 2001;p:602 .
40. Richardson PS, Phipps RJ. The anatomy, physiology, pharmacology and pathology of tracheobronchial mucus secretion and the use of expectorant drugs in human disease. *Pharmacol Ther* 1978;3:441.
41. Clarke SW, Thomson ML, Pavia D. Effect of mucolytic and expectorant drugs on tracheobronchial clearance in chronic bronchitis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1980;110:179.
42. Ziment I. Pharmacologic therapy of obstructive airway disease. *Clin Chest Med* 1990;11(3):461-486.
43. Enríquez MJ, Alcalá PD, González GCI, Aparicio GC. Lipogranuloma esclerosante por modelantes. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2007;16(1):19-23.
44. Arenas R, Milla L, Castillo JM. Paniculitis granulomatosa por guayacol en aceite de sésamo. Estudio de tres casos. *Dermatol Rev Mex* 1988;32:148-154.
45. Duffy D. The silicone conundrum: A battle of anecdotes. *Dermatol Surg* 2002;28:590-595.
46. Feldman R, Harms M, Chavaz P, Salomón D, Saurat H. Orbital and palpebral paraffinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:833-835.
47. Klein J, Cole G, Barr R, Bartlow G, Fulwider C. Paraffinomas of the scalp. *Arch Dermatol* 1985;121:382-385
48. Rak E, Seog K, Young K, Yong L, Hyun C. Paraffinoma of the labia. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:1885-1887.
49. Cohen J, Keoleian C, Krull E. Penile paraffinoma. Self-injection with mineral oil. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S222-S224.
50. Santos P, Chaveiro A, Nunes G, Fonseca J, Cardoso, J Penile paraffinoma. *JAEDV* 2003;17:583-584
51. Hohaus, K; Bley, B; Kostler, E; Schonlebe, J; Wollina, U Mineral oil granuloma of the penis. *JAEDV* 2003;17:585-587
52. Matón, G; Anseeuw, A; De Keyser, F The history of injectable biomaterials and the biology of collagen. *Aesth Plast Surg* 1985;9:133-140
53. Anderson, D; Swartz, J; Cottrill, C; McClain, S; Ross, J Silicone granuloma in acral skin in a patient with silicone-gel breast implants and systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1996;35(1):36-38
54. Bauman, LS; Halern, ML Lip silicone granulomatous foreign body reaction treated with aldera (imiquimod 5%). *Dermatol Surg* 2003;29:429-432
55. Pasternack, Fox, L; Engler, D Silicone granulomas treated with etarnecept. *Arch Dermatol* 2005;141:1171
56. Gutiérrez, SE; Durán, VHC; Duffy, VBE; Fernández, SG; Papadópulos, CAA; Ochoa, GJR Mastectomía y reconstrucción inmediata bilateral en lipogranuloma esclerosante mamario causado por inyección de modelantes. Reporte de un caso. *Cir Plast* 2003 sept.-dic.;13(3):123-127
57. Hadad, TJJ; Nieto, PA; Saade, JA; González, LS; Muñoz, OR; Rizo, G Reconstrucción mamaria con colgajo de TRAM bilateral en pacientes mastectomizadas por mastopatía por modelantes. *An Med Asoc Med Hosp ABC (Méx)* 2006 ene.-mar.;51(1):24-28
58. Gómez, SL. Alertan sobre enfermedades mamarias producidas por inyección de modelantes. *El Mexicano* 2009 ago. 9 (disponible en: <http://www.el-mexicano.com.mx/noticias/estatal/2009/08/09/363363/alertan-sobre-enfermedades-mamarias-producidas-por-inyeccion-de-modelantes.aspx>)
59. Meyer JL Medicamentos antiinfecciosos locales. Antisépticos y desinfectantes. Derivados del alquitrán de madera, en: *Farmacología y Terapéutica veterinarias.* Unión Tipográfica Editorial Hispano-Americana, México, 1959:364-365
60. cvtp Muere ex Miss Argentina por cirugía de glúteos. *El Universal* 2009 nov. 30
61. Martínez E. Operan 3,000 clínicas de belleza "patito". *El Universal* 2009 oct. 29
62. fml/cvtp Dictan auto de formal prisión a Valentina de Albornoz. *Noticias (Querétaro, Qro.)* 2009 dic. 1
63. Coiffman F Alogenosis iatrogénica. Una nueva enfermedad. *Cir Plast Iberolatinoam* 2008 ene.-mar.;34(1):1-10

## Breve reseña histórica de la enfermedad de Parkinson. De la descripción precipitada de la enfermedad en el siglo XIX, a los avances en Biología Molecular del padecimiento

Silvia García,\* Berenice López,\*\* Erika G. Meza Dávalos,\*\*\* Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz,\*\*\*\* Ramón Coral Vázquez<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se presenta una reseña histórica de James Parkinson, de la enfermedad de Parkinson y un análisis sucinto de los avances en genética y biología molecular de la misma. Se realizó una búsqueda bibliográfica en los servidores de Google, Pubmed y Ovid utilizando las siguientes palabras: enfermedad de Parkinson, James Parkinson, historia de la enfermedad de Parkinson, genética y enfermedad de Parkinson, biología molecular en enfermedad de Parkinson, actualización en enfermedad de Parkinson. De más de 100,000 publicaciones obtenidas, sólo se eligieron las que históricamente compilaran la mayor parte de la información y los artículos médicos con nivel de evidencia I. De los metanálisis se eligieron 60 publicaciones para este trabajo.

**Palabras clave:** enfermedad de Parkinson, James Parkinson, genética, biología molecular.

### ABSTRACT

We realized a bibliographic search by internet into Google, PubMed and Ovid using following words: Parkinson's disease, James Parkinson, genetic in Parkinson's disease, molecular biology in Parkinson's disease and update in Parkinson's disease. We got more of 100 000 papers, from them we chose just complete historical compilation and medical articles with evidence label I or Meta analysis. At end 60 papers were chosen.

**Key words:** Parkinson's disease, James Parkinson, Genetic, molecular biology.

**E**n la Inglaterra del siglo XVIII se gestó el primer triunfo contra el absolutismo monárquico. Pese a que el Parlamento existía desde el siglo XIII siempre estuvo controlado por el rey, el detonante para

la lucha contra el *status quo* fue que el anglicanismo se convirtió en defensor del absolutismo real creando una fuerte rivalidad con las corrientes puritanas protestantes; el anglicanismo no representó un movimiento ideológico sino una estrategia mundana del rey Enrique VIII (Figura 1) contra el Papa, al haberse opuesto éste a la anulación de su matrimonio con Catalina de Aragón (Figura 2) (lo que hizo por razones obvias, siendo ésta la hija de los reyes católicos de España y tía de Carlos V). Para 1640 el puritanismo se había convertido en un poderoso partido político, bajo la conducción de Oliver Cromwell (1599 -1658) (Figura 3) y exigieron al rey Carlos I (Figura 4) que reconociera la supremacía del Parlamento frente a las decisiones reales. En 1647 Carlos I cayó prisionero, un año después Cromwell expulsó a los nobles del Parlamento, ordenó la decapitación del rey y en 1649 proclamó la instauración de la República. Cromwell disolvió el Parlamento y asumió el poder. Al morir Cromwell en 1658, la nobleza había recuperado posiciones, negoció con la burguesía y en 1660 se restauró la monarquía con Carlos II (Figura 5), quien

\* Coordinadora de Investigación en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

\*\* División de Biología Molecular, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

\*\*\* Maestra en Neuropsiología, adscrita a la Coordinación de Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

\*\*\*\* Jefe de Terapia Intensiva, Hospital Regional 1° Octubre, ISSSTE.

<sup>1</sup> Jefe de la División de Biología Molecular, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Recibido: 17 de marzo, 2010. Aceptado: mayo, 2010.  
Este artículo debe citarse como: García S, López B, Meza-Dávalos EG, Villagómez-Ortiz AJ, Coral-Vázquez R. Breve reseña histórica de la enfermedad de Parkinson. De la descripción precipitada de la enfermedad en el siglo XIX, a los avances en Biología Molecular del padecimiento. Med Int Mex 2010;26(4):350-373.



**Figura 1.** Enrique VIII, Rey de Inglaterra, perteneciente a la dinastía Tudor (Greenwich, 1491 - Westminster, 1547)



**Figura 3.** Oliver Cromwell (1599 -1658)



**Figura 2.** Catalina de Aragón 1485-1536.



**Figura 4.** Carlos I de Inglaterra (1600-1649)



Figura 5. Carlos II de Inglaterra (1630-1685)



Figura 6. Jacobo II (1633 - 1701).



Figura 7. Guillermo de Orange (La Haya, 1650 - Londres, 1702).

mantuvo un equilibrio entre el poder real y el parlamentario. Pero su sucesor, Jacobo II (Figura 6), pretendió el retorno al absolutismo --permitió la entrada en Inglaterra de la Compañía de Jesús-- y en 1688 fue desconocido por los revolucionarios quienes entregaron la corona inglesa al príncipe holandés Guillermo de Orange (Figura 7), con la condición de que permitiese al Parlamento ejercer las tareas de gobierno marcando el triunfo de la llamada Revolución Gloriosa, desde entonces se acuñaría el dicho: “*El rey reina, pero no gobierna*”.

Estos acontecimientos marcaron un ambiente propicio para que emergiera una sociedad políticamente beligerante, lo que fue coadyuvado por las ideas de los ilustrados franceses y su revolución acaecida en 1789. Así se entiende

la agitación social que vivía Europa e Inglaterra, en particular a fines del siglo XVIII y los albores del siglo XIX, periodo en que situamos al personaje que nos ocupa, Dr. James Parkinson; su vida transcurrió en un periodo pleno de cambios y efervescencia ideológica.

Durante la vida del Dr. Parkinson y bajo el régimen parlamentario, Inglaterra era reinada por Jorge II (Figura 8) hasta 1760, su sucesor Jorge III (Figura 9) gobernó hasta 1820 con la salvedad de que, desde 1811 el Príncipe de Gales, quien sería su sucesor, Jorge IV (Figura 10) fungió como regente. Esta contingencia ocurrió dada la enfermedad de Jorge III (los avezados han determinado que fue porfiria). Para entonces el Rey había quedado loco de manera permanente y se decidió confinarlo en el Castillo de Windsor hasta su muerte. Se cuenta que algunas veces hablaba sin pausa durante horas, decía que conversaba con los ángeles y saludó una vez a un roble que, según él, era el rey Federico Guillermo III de Prusia. Fue tratado con "Polvo de James" (una combinación de calomel y emético tártaro) y lo sangraron regularmente, también aconsejaron que se bañara en el mar, lo cual llegó a hacer delante de su pueblo, generando gran escándalo. Estos informes y



Figura 8. Jorge II (1727 – 1760).



Figura 9. Jorge III (1738-1820).

anécdotas nos dan una idea de la Medicina que se practicaba en la época.

La Medicina inglesa de ese periodo tuvo dos escuelas: el empirismo semiográfico y nosográfico –herencia remota de Thomas Sydenham-- (Figura 11) y la investigación anatómico-clínica. Los grandes centros del pensamiento médico inglés fueron Londres y Dublín. James Parkinson se considera parte de los médicos que siguieron la primera orientación. De este periodo también pueden mencionarse médicos como Richard Bright (1789-1858) (Figura 12), Thomas Addison (1793-1860) (Figura 13) y Thomas Hodgkin (1798-1866) (Figura 14).

**..”de la descripción precipitada de la enfermedad en el siglo XIX”...**

#### **Datos biográficos de James Parkinson (1755-1824)**

James Parkinson nació en Hoxton, pueblo cercano a Londres (Middlesex) el 11 de abril de 1755, fue bautiza-



Figura 10. Jorge IV (1762-1830).

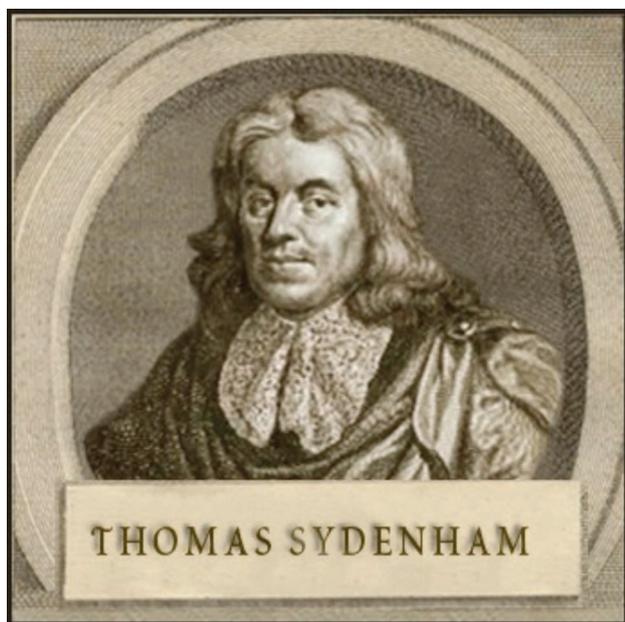


Figura 11. Thomas Sydenham (1493-1541) Conocido como el Hipócrates Inglés

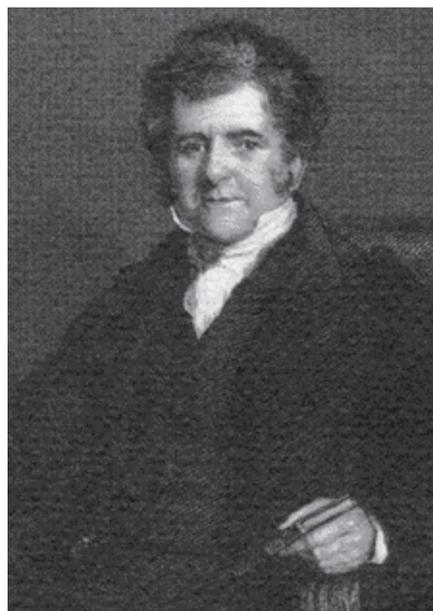


Figura 12. Richard Bright, M.D. 1789-1858. Padre de la nefrología

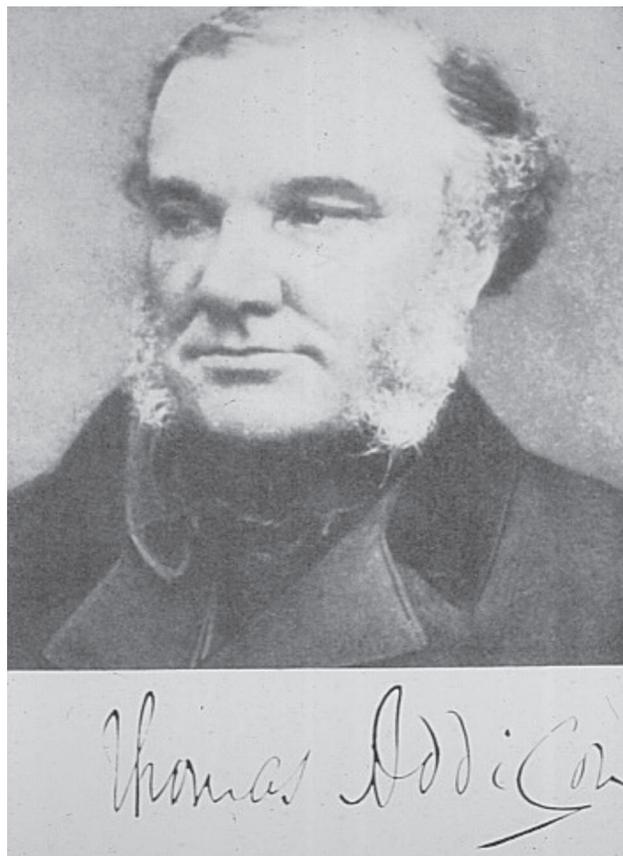
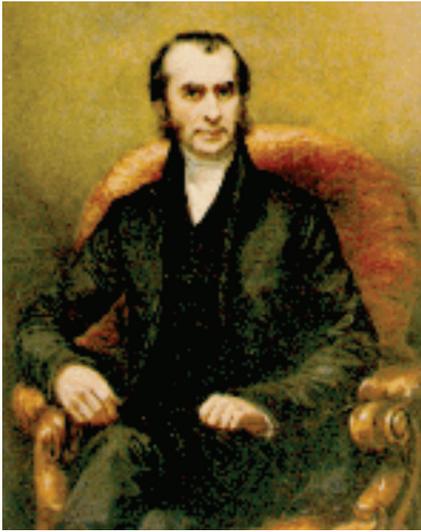


Figura 13. Thomas Addison, 1795-1870.



**Figura 14.** Jorge II (1727 – 1760).

do en la Iglesia St. Leonard en Shore Ditch (Figura 15), como lo comentamos antes, bajo el reinado de Jorge II, un dato anecdótico significativo es que ese mismo año, el 2 de noviembre nació en el palacio Imperial de Viena, María Antonieta Josefa Juana de Lorena, futura reina de Francia.

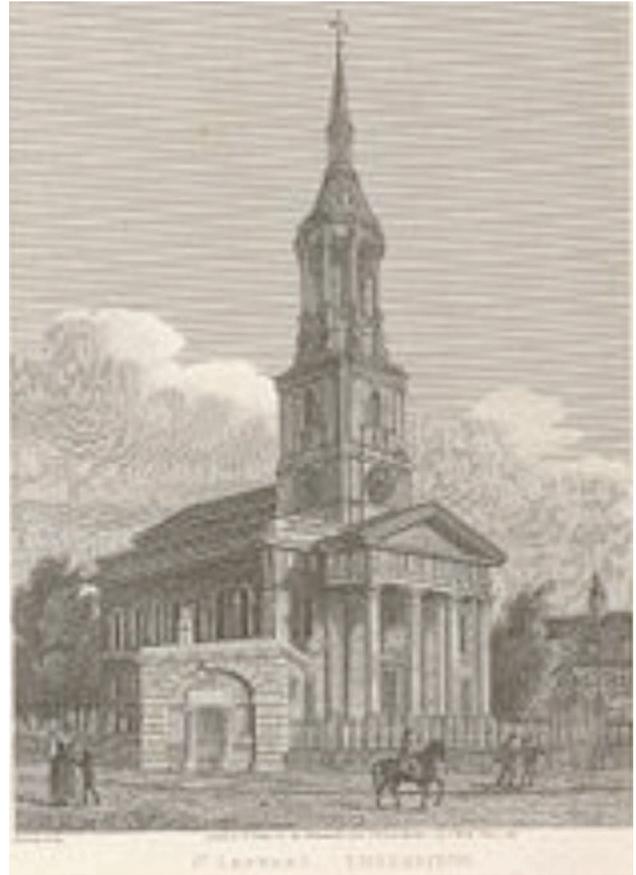
James Parkinson era hijo de John Parkinson, cirujano y boticario que ejercía en el distrito de Hoxton. En su educación temprana estudió griego, latín, filosofía natural y taquigrafía, elementos esenciales para un médico de la época. James tenía dos hermanos menores Mary y William.

Fue uno de primeros estudiantes que entraron en el London Hospital Medical College, (Figura 16) donde estuvo durante seis meses (aparece en una lista de cirujanos aprobados en 1784).

Un año antes, el 21 de mayo de 1783 contrajo matrimonio con Mary Dale; tuvieron seis hijos, dos de los cuales fallecieron en la infancia. Continuó con la consulta de su padre en Hoxton.

En 1785 asistió a un curso que impartió el célebre cirujano John Hunter (Figura 17A) sobre teoría y práctica quirúrgicas. Sus notas originales se conservan en la biblioteca del Royal College of Surgeons.

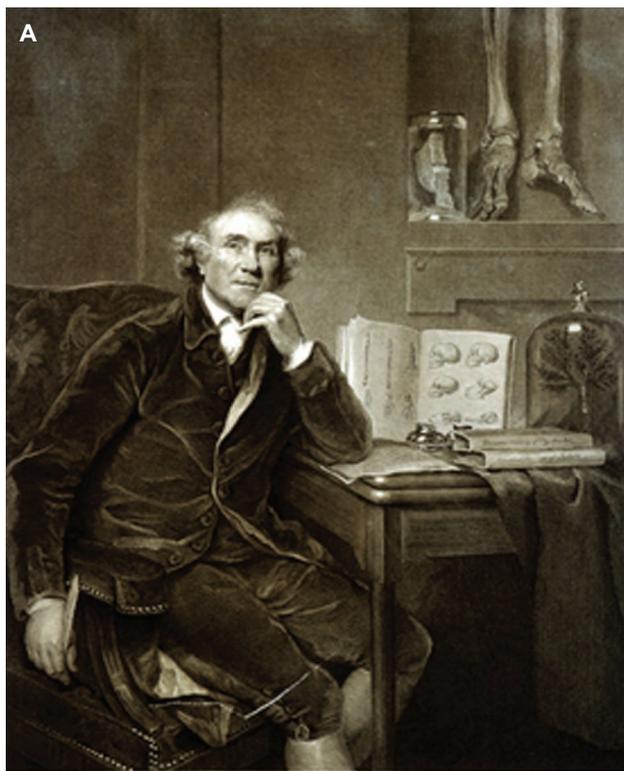
En 1787 James Parkinson fue elegido fellow de la Medical Society de Londres, fundada en 1773. La primera comunicación que dio en esta Sociedad llevaba el título “Some Account of the Effects of Lightning (1787)”,



**Figura 15.** Iglesia St. Leonard, en ShoreDitch



**Figura 16.** London Hospital Medical College



JOHN HUNTER.



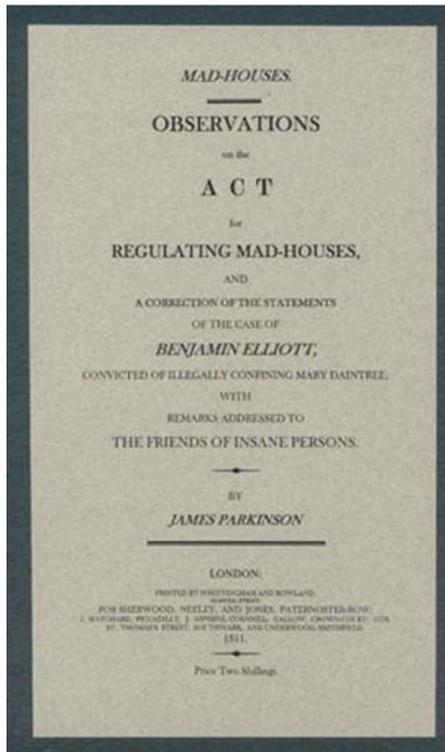
**Figura 17. A.** John Hunter. **B.** Burrow's Madhouse en Hare Street, Hoxton.

publicada en las *Memories of the Medical Society of London* en 1789.

Por un tiempo no publicó sobre Medicina porque se dedicó a actividades de tipo político. Se dedicó también a su consulta, se sintió atraído, además, por la geología y la paleontología.

Entre 1799 y 1807 publicó otros trabajos de tipo médico; incursionó en salud pública exponiendo sus ideas en diversos escritos: *The Villager's friend*, *Medical admonitions*, *Dangerous sports* y *The Hospital Pupil* (1800), una serie de cartas a un padre cuyo hijo quería ser médico. Ejerció la Medicina general, escribió en 1805 un artículo poco conocido: "The nature and cure of gout". Publicó el primer caso de apendicitis en idioma inglés, contribuyendo a determinar porqué conducía a la muerte.

Durante más de veinticinco años Parkinson fue médico de la Holly House, Hoxton, un manicomio privado con 118 camas. En 1810 actuó de testigo médico en un proceso de un hombre que fue encontrado culpable de confinar a su tía. A James Parkinson se le recriminó haber certificado que la mujer estaba enferma sólo por lo que le habían dicho otros, sin llegar a realizar sus propias observaciones. Él se defendió publicando *Observations on the Act for Regulating Madhouses* (1811 donde plantea aspectos de regulación de los manicomios y la protección legal de los pacientes mentales sus cuidadores, sus médicos y sus familias). (Figuras 17B, 18)



**Figura 18.** Observations on the Act for Regulating Madhouses.

Junto con su hijo John William Keys Parkinson (1785-1838), quien fue cirujano, publicó en 1812 el primer caso de apendicitis en idioma inglés, contribuyendo a determinar que la perforación de esta viscera conducía a la muerte.

En 1814 escribió una carta al editor del *London Medical Repository*, sobre dos casos de hidrofobia que había observado hacia tiempo con Sir William Blizard (1743-1835). Las notas de estos casos se las entregó a Andrew Marshall. Aparecieron íntegras en la obra póstuma de Marshall: *The Morbid Anatomy of the Brain*. (Figura 19).

James Parkinson murió a los 68 años de edad, el 21 de diciembre de 1824, en el número 3 de Pleasant Row, Kingsland Road, Hoxton, tres días después de que sufriera una apoplejía que le afectó el lenguaje y la movilidad de la mitad derecha del cuerpo. En la Iglesia St. Leonard, en ShoreDitch, donde fue bautizado y se casó reposan sus restos.

Mantel, contemporáneo y socio lo describe: “más bajo que la estatura media, con expresión enérgica, inteligente y

agradable, de maneras suaves y corteses; siempre dispuesto a impartir información de sus conocimientos científicos o profesionales”.

#### James Parkinson un activista político y paleontólogo

James Parkinson vivió en una época de gran perturbación social, es considerado como un personaje de ideología radical y seguidor de los principios de la Revolución francesa, lo que explica porqué se erigió en abogado de los desamparados.

Su ideología no fue estéril ya que publicó multitud de folletos que firmaba con el seudónimo "Old Hubert"; defendió la reforma del Parlamento, la representatividad en el mismo y el voto universal, posturas ideológicas que obviamente le causaron muchos problemas.

Fue miembro de varias asociaciones secretas, como la London Corresponding Society for Reform of Parliamentary Representation, asociación que en 1794 fue acusada de estar detrás de un plan para asesinar al rey Jorge III.

En ese año, James Parkinson fue investigado y aceptó pertenecer a la asociación política en cuestión y también a la *Constitutional Society*. Admitió ser el autor de los panfletos *Revolutions without Bloodshed; or Reformation preferable to Revolt* (1794), publicado “para beneficio de las esposas e hijos de personas encarceladas con cargos de alta traición”, *Pearls Cast before Swine* y *An Address to the Hon Edmund Burke: From the Swinish Multitude* (1793), *Park Remarks on Mr. Whitbread's Plan for the Education of the Poor* (1807). Parkinson fue uno de los que se salvó de la horca.

Contra las medidas que pretendió imponer Samuel Whitbread (Figura 20), miembro del Parlamento, varios activistas publicaron otros tantos textos en el mismo tenor.

Paradójicamente a lo esperable, en vida James Parkinson logró cierta celebridad por su dedicación a la Geología y la Paleontología, reunió una de las colecciones más importantes de fósiles de Gran Bretaña. Entre 1804 y 1811 publicó, en tres volúmenes, la obra *Organic Remains of a Former World*, que trató de ofrecer una primera explicación científica de los fósiles; cada volumen está ilustrado por el propio Parkinson. (Figura 21)

Fue Fundador de la *Geological Society of London* que se estableció en 1807 y llegó a publicar varios trabajos. Desde 1797 Parkinson se reunía con personas relevantes en el área, como: Humphrey Davi, Arthur Aikin y George Greenough en la Freemason's Tabern. En 1822 publicó *Elements of*

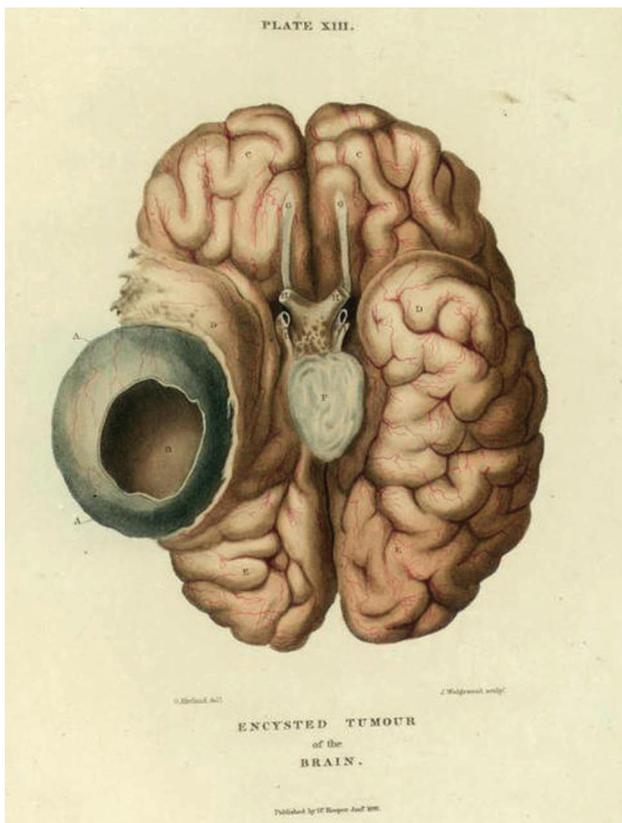


Figura 19. Anatomía mórbida de un cerebro humano, 1828.



Figura 20. Samuel Whitbread (1758 –1815).



Figura 22. James Parkinson.

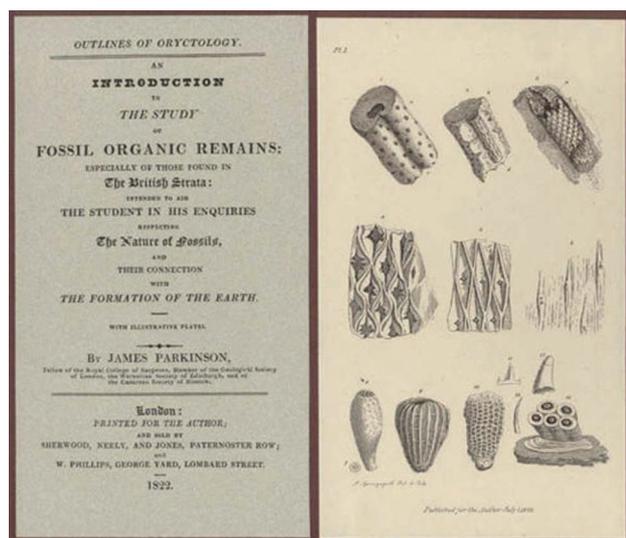


Figura 21. An Introduction to the Study of Fossil Organic Remains

*Oryctology: an introduction to the Studio Fossil Organic Remains, especially of those found in British Strata.*

**Descripción de la “parálisis agitante” por James Parkinson (1817) (Figuras 22, 23)**

*An Essay on the Shaking Palsy by James Parkinson (1817)*

*"Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk*

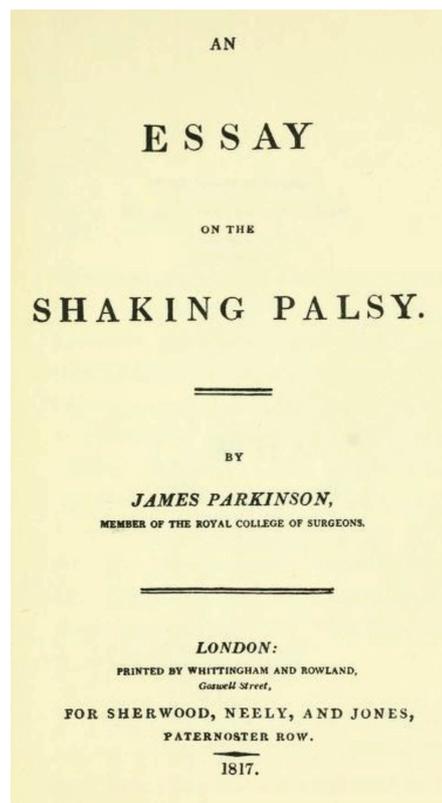


Figura 23. An Essay of the shaking palsy 1817.

forewards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellect being uninjured.”  
 “Movimientos temblorosos involuntarios, con disminución de la potencia muscular

en la movilidad pasiva y activa, con propensión a encorvar el tronco hacia adelante y a pesar de caminar a correr los sentidos y el intelecto no sufren mayor daño.”

Sin duda, es el trabajo que encumbró a este médico inglés, fue publicado en 1817. Se trata de una monografía de la que hubo ocho ediciones; tiene 66 páginas, se divide en cinco capítulos con un prólogo o prefacio de cuatro páginas, que intituló “An Essay on the shaking palsy” (Un ensayo sobre la parálisis agitante) (Figura 24). La señala como una condición consistente en “movimientos temblorosos involuntarios, con disminución de la potencia muscular en la movilidad pasiva y activa, con propensión a encorvar el tronco hacia adelante y a pasar de caminar a correr; los sentidos y el intelecto no sufren mayor daño”.

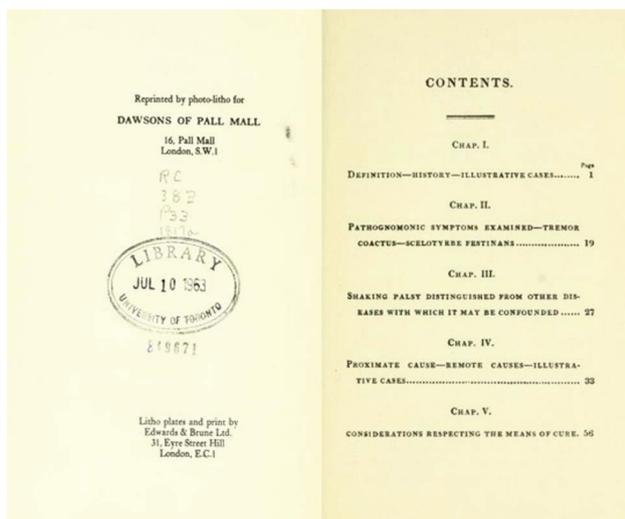


Figura 24. 24 An Essay of the shaking palsy 1817. Contenido <http://www.archive.org/stream/essayonshakingpa00parkuoft#page/n3/mode/2up>

En el prólogo de su ensayo, Parkinson reconocía que lo que describía eran unas “sugestiones precipitadas” porque había utilizado conjeturas en lugar de una investigación exhaustiva y rigurosa, y admitía, a su vez, que no había realizado exámenes anatómicos rigurosos.

Llama la atención que de los seis pacientes descritos, sólo en dos se reunían las manifestaciones típicas de la enfermedad y tres de estos pacientes fueron observados superficialmente, como el mismo Parkinson lo aceptó. (Figura 25)

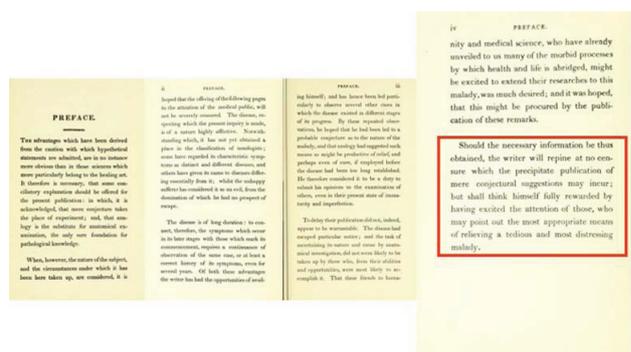


Figura 25. An Essay of the shaking palsy 1817. prologo <http://www.archive.org/stream/essayonshakingpa00parkuoft#page/n3/mode/2up>

Aquí algunas descripciones de sus observaciones: “... uno era un jardinero de más de 50 años, sin antecedentes, no tenía vicios siendo su vida regida por la sobriedad y la templanza. Otro caso fue un asistente de la oficina de un magistrado al que divisaba de vez en cuando en la calle averiguando que tenía más de 60 años, aficionado a beber licores espirituosos y. Un marinero de 65 años, fue otro paciente descrito de esta manera, que atribuía su enfermedad a dormir sobre tierra húmeda durante varios meses en una prisión española...”

Parkinson dio como explicación del fenómeno, una alteración en el funcionamiento de la médula espinal, que podría extenderse al bulbo, descartando una afectación más alta, ya que no encontró “modificación del intelecto ni de los sentidos”.

Fue muy significativo que no mencionara la rigidez que acompaña a la enfermedad, lo cual ha sido motivo de especulaciones que van desde una falta de minuciosidad en la evaluación de estos pacientes hasta, lo más probable, que fue debido a que en ese tiempo el tono muscular no se examinaba. En relación con qué consideraba que el “intelecto y los sentidos se mantenían intactos” y no incluir los síntomas cognitivos en la descripción de la enfermedad, seguramente fue el resultado de una observación breve de sus casos.

El gran mérito de Parkinson consistió en relacionar un conjunto de síntomas y signos en una entidad común.

El trabajo permaneció en el olvido por varias décadas hasta que en una sesión de la Academia de París fue mencionado como “Patterson” en vez de Parkinson por German Sée. Este galeno francés relacionó la enfermedad reumática del corazón con la corea de Sydenham y la distinguió de la parálisis agitante. Los médicos franceses,

austriacos y alemanes llegaron a hacer una distinción más básica entre el temblor de la esclerosis múltiple y la “muy pequeña conocida como enfermedad de Parkinson”.

Jean-Marie Charcot y Edme Félix Alfred Vulpian (Figuras 26 y 27) describen en su obra *De la paralysie agitante*, las alteraciones cognitivas cómo, por lo general, las facultades psíquicas están afectadas. Charcot, en su trabajo *Leçons sur les maladies du système nerveux* en 1875 (Figura 28) revisó el tema de la enfermedad de Parkinson y especificó algunos conceptos relacionados con las capacidades mnésicas de los sujetos, afirmando que “en un momento dado la mente se nubla y la memoria se pierde”. En 1880 Charcot habla por primera vez de rigidez asociada con la parálisis agitante.

El epónimo de enfermedad de Parkinson lo acuñó Jean-Marie Charcot (1825-1893), con el propósito de darle crédito a su colega inglés pero, paradójicamente, tardó en ser utilizado en Gran Bretaña, quizás porque James Parkinson no era uno de los pilares del *establishment* médico de la época. Parkinson, en su tiempo, no fue muy conocido en el ambiente médico.

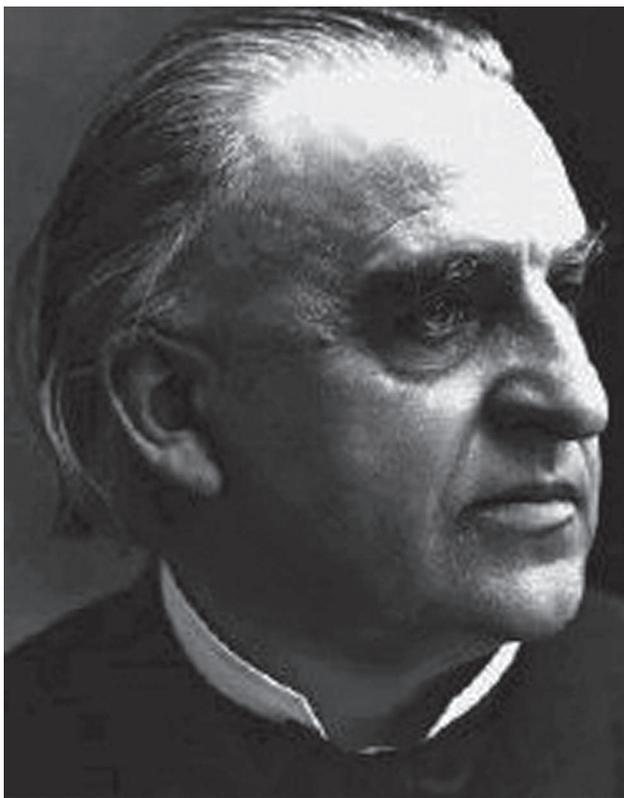


Figura 26. Jean-Marie Charcot (1825-1893).



Figura 27. Edme Félix Alfred Vulpian (1826-1887).



Figura 28. CHARCOT, Jean Marie. *Leçons sur les maladies du système nerveux faites a la Salpêtrière*. 2ª ed. Paris, V. Adrien de Lahaye et Cie., 1875, 538 p.; 24 cm

Dos personajes lo refieren, John Cooke (1756-1838) en "*A Treatise on Nervous Disorders*", considerada la obra más significativa de la neurología de ese tiempo, cita a Parkinson en el capítulo relacionado con las parálisis, y John Ellioston (1791-1868) (Figura 29), quien en 1830, en una conferencia sobre dicha enfermedad dictada en el Hospital Saint Thomas, refiere que "el mayor aporte se debió a un médico general, ya fallecido, de nombre James Parkinson".



Figura 29. John Ellioston (1791-1868).

#### Breve reseña histórica de la enfermedad de Parkinson

Si bien la descripción formal de la enfermedad de Parkinson es atribuida al ilustre médico inglés James Parkinson, difícil es aceptar que la enfermedad apareció por primera vez en la historia de la humanidad durante la transición de los siglos XVIII al XIX dC, pese a que hubo quienes así lo defendieron e inclusive atribuyeron la enfermedad a los efectos ambientales deletéreos de la Revolución Industrial, ya que existen evidencias históricas de descripciones antiguas que hacen referencia a individuos con síntomas que podrían corresponder al padecimiento.

En documentos vedas de 2000-1500 aC se describen personas "temblorosas" con dificultad en la concentración del pensamiento para quienes se aconsejaba la planta *Mucura pruriens* (familia de las Fabáceas) que contiene alrededor de 3% de L-Dopa. (Figura 30)

Un papiro egipcio de la XIX dinastía, fechado entre 1500-1200 aC alude a un rey al que "*la edad había aflojado su boca, escupía continuamente*" ¿sialorrea parkinsonica?



Figura 30. *Mucura Pruriens*, (familia de las Fabáceas) que contiene alrededor de 3% de L-Dopa.

En el libro del *Eclesiastés* 12; 3-8 de la Biblia hebrea, que alude a las consecuencias de la ira de Dios, encontramos: "*En el día que tiemblen los guardianes de la casa y se encorven los hombres fuertes*" (la interpretación hebrea clásica cada parte del cuerpo está representada de forma alegórica, así "los guardianes de la casa" simbolizan las manos y "los hombres fuertes" se refiere a los hombros, es decir temblor de manos y encorvamiento de hombros).

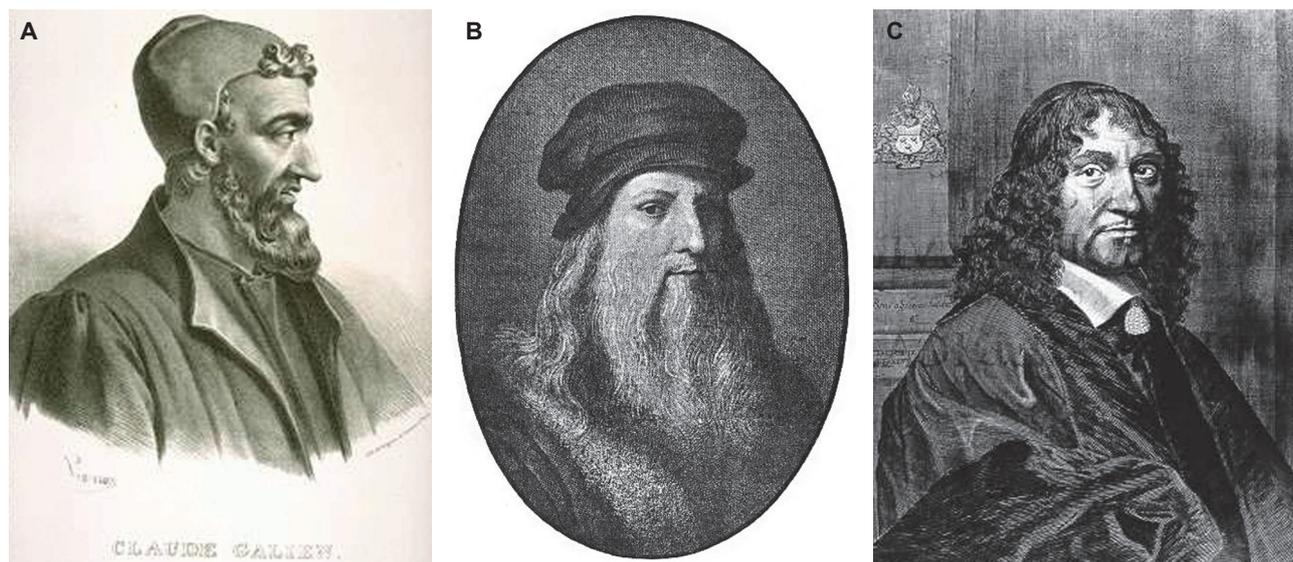
Hipócrates (460-370 aC) hizo referencia al temblor en personas cuyas manos estaban quietas.

Claudio Galeno (c129-199) fue, después de Hipócrates, el médico más ilustre del mundo greco-latino. Distinguió el temblor de reposo del producido durante el movimiento. (Figura 31)

Leonardo da Vinci (1452-1519) para muchas personas es el prototipo de hombre del Renacimiento, cultivó el arte, el pensamiento, la ciencia y la tecnología. Advirtió que algunas personas exhibían al mismo tiempo movimientos anormales involuntarios y dificultad en realizar acciones volitivas. Relataba "*aparece claramente en paralíticos cuyos miembros se mueven sin consentimiento de la voluntad y esta voluntad, con todo su poder no puede impedir que las extremidades tiemblen*". (Figura 32)

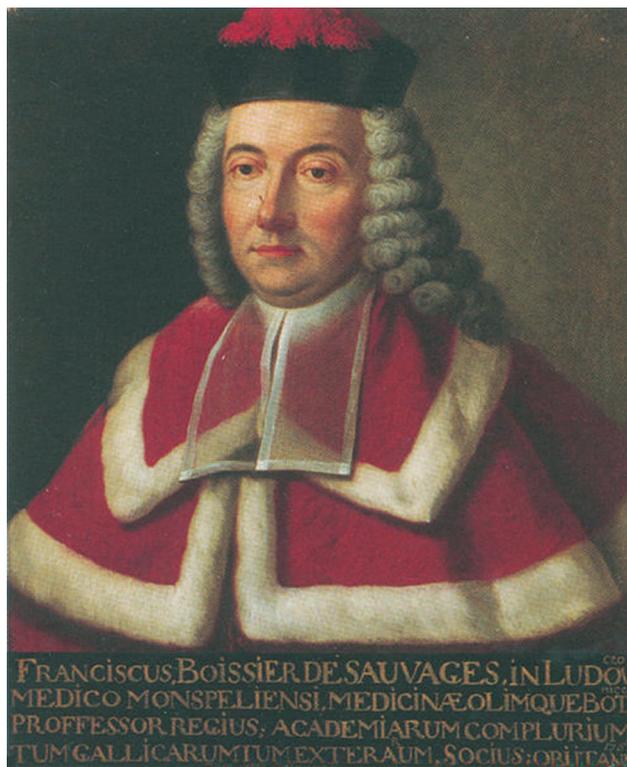
Franciscus de le Bœe -Sylvius- (1614-1672) realizó varios estudios basándose en los diferentes temblores. Distinguió los que aparecían en reposo "tremor coactus" de los que ocurrían cuando el individuo realizaba un movimiento "motus tremulous".

Francois Boissier de Sauvages de la Croix (1706-1767) también hizo referencia exacta a los diferentes temblores insistiendo en los que sobrevenían durante el reposo que



**Figura 31.** A. John Ellioston (1791-1868). B. Leonardo da Vinci (1452-1519). C. Franciscus de le Bõe.

los denominó palpitaciones y solían atenuarse cuando se realizaba un movimiento.



**Figura 32.** François Boissier de Sauvages de la Croix (1706-1767).

El cirujano escocés John Hunter (1728-1793), de quien ya hemos comentado, durante una reunión médica en Londres (1776) expuso un caso clínico de la siguiente manera: *“Las manos de Lord L. están perpetuamente en movimiento sin que exista sensación de cansancio. Cuando él duerme, sus manos etc. están perfectamente quietas, pero cuando el despierta, al poco rato comienzan a moverse”*.

William Shakespeare, en su obra Enrique VI, describe en dos de sus personajes movimientos temblorosos y en la obra pictórica El Buen Samaritano de Rembrandt, la cara y las manos del posadero adoptan una forma típicamente parkinsoniana. (Figura 33)

Después de la descripción de James Parkinson fue hasta 1880 cuando se habla por primera vez de rigidez asociada con la parálisis agitante por Charcot tras explorar cuidadosamente a sus pacientes. Junto con su colega Edme Felix Alfred Vulpian, Charcot estudió el temblor en pacientes con esclerosis en placas distinguiendo el temblor de estos sujetos del de la parálisis agitante; señalan la posición de las manos y el tipo de escritura como elementos semiológicos para su distinción.

Charcot recomendó e inventó una silla de manos en que el paciente debía ser mecido, también ideó un arnés con el cual el paciente debía ser colgado y columpiado en el aire, también recomendó el uso de estímulos eléctricos; utilizó la hiosciamina (escopolamina) con la mejoría inesperada



Figura 33. Buen Samaritano de Rembrandt.

del temblor luego de este tratamiento, lo que generó que se utilizaran sustancias con propiedades similares, como sucede hasta la fecha.

En el Manual de Enfermedades del Sistema Nervioso (1893) de WR Gowers se lee: *“En mi propia experiencia, el arsénico y la indian hemp (marihuana), la última algunas veces combinada con opio, son de mayor utilidad”*.

Leonard Rowntree, médico estadounidense, visitó en 1912 Centros Médicos y bibliotecas inglesas. Fue él quien rescató el interés por el trabajo de Parkinson, en un artículo de gran difusión que comienza: *“Nacido y criado inglés, médico y científico inglés, olvidado por los ingleses y el mundo en general, tal es la historia de James Parkinson.”*

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) y Charles Sherrington (1857-1952) distinguieron la sustancia nigra, globus pallidus, tálamo y otros, que se agruparon con el nombre genérico de ganglios basales.

Edouard Brissaud (Figura 34), en 1894, propuso que la parálisis agitante podía deberse a una lesión en la sustancia nigra, deducción que hizo al realizar una correlación de

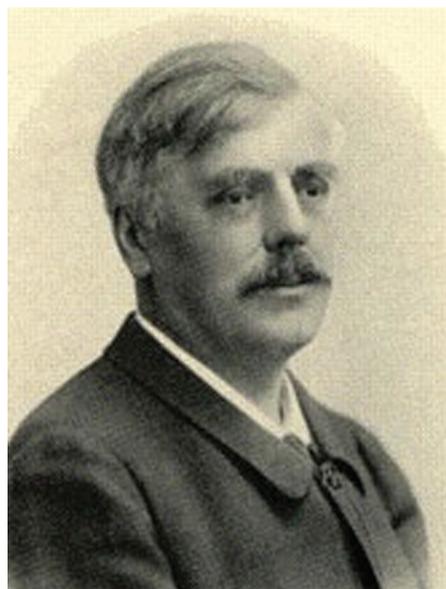


Figura 34. Édouard Brissaud (1852-1909).

un tuberculoma de esa área con lo cual echaba por tierra las teorías que atribuían la enfermedad a problemas musculares o a neurosis.

En 1913 Friedreich Lewy (Figura 35), 1885-1950, miembro de la escuela psiquiátrica alemana, descubrió en el citoplasma de pacientes fallecidos con Parkinson una estructura redondeada eosinófila que fue denominada cuerpo de Lewy.



Figura 35. Friedreich Lewy (1885-1950).

La gran encefalitis epidémica (enfermedad letárgica o de *von Economo*) afectó al mundo en 1918. Se estimó en 20 a 40 millones las personas infectadas, cinco millones de las cuales después de meses o años desarrollaron síndrome parkinsoniano. A diferencia de la enfermedad de Parkinson, en estos pacientes no se encontraron cuerpos de Lewy (Figura 36); sin embargo, esto marcó un elemento para la búsqueda de la causa de la enfermedad



**Figura 36.** Enfermedad letárgica o de von Economo.

En 1919, Constantin Tretiakoff (Figura 37) descubrió la despigmentación de la sustancia nigra en nueve cerebros de pacientes parkinsonianos con encefalitis fallecidos.

Arvid Carlsson (Figura 38), en 1956, reprodujo un modelo experimental de parkinsonismo en conejos tratados con reserpina. Estableció que la noradrenalina y dopamina estaban reducidas y sostuvo que la dopamina era un neurotransmisor y los parkinsonianos se debían a su disminución, que le valió el premio Nobel en el año 2000.

En 1960 Hornykiewicz y Birkmayer demostraron que los cerebros parkinsonianos tenían 80 a 90% menos dopamina deduciendo que su administración podría aliviar a estos enfermos.

La dopamina era conocida desde 1913, Marcus Guggenheim la sintetizó; George Constantin Cotzias (1918-1977) (Figura 39) en 1967 la administró como precursor L Dopa en dosis progresivas por vía oral, obteniendo un método terapéutico efectivo.

Fue, pues, en la década de 1960 cuando los investigadores identificaron un defecto cerebral fundamental que es el distintivo de la enfermedad: la pérdida de células



**Figura 37.** Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff (1892 - 1958).



**Figura 38.** Arvid Carlsson (1923- ).

cerebrales que produce un neurotransmisor, la dopamina, fundamental en los circuitos cerebrales implicados en el control del movimiento. Para entonces, como ha ocurrido con otros padecimientos, parecía que el problema terapéutico estaba resuelto; sin embargo, éste sigue lejos de alcanzarse.



**Figura 39.** George Constantin Cotzias (1918-1977).

En las décadas siguientes se han ensayado diferentes compuestos, pero la L-Dopa o sus combinaciones, incluyendo la cirugía en sus diversas modalidades, sigue siendo el pilar terapéutico. A pesar de que se ha logrado un mejor control de los pacientes, alargar su esperanza de vida, la tolerancia, intolerancia o resistencia experimentada por muchos, y los efectos indeseables encontrados con el uso crónico de este medicamento mantienen la búsqueda del tratamiento idealmente curativo de la enfermedad.

### **Biología molecular de la enfermedad de Parkinson en los albores del siglo XXI**

La enfermedad de Parkinson esporádica es un padecimiento neurológico, degenerativo y progresivo que afecta, primordialmente, el movimiento pero del que se desconoce su origen. Es el segundo trastorno neurodegenerativo que motiva consulta neurológica.<sup>1</sup> Origina erogaciones económicas elevadas, de ello que signifique un reto para los sistemas de salud en diversos países. En España, por ejemplo, el costo total de tratamientos farmacológicos para pacientes con enfermedad de Parkinson en el periodo comprendido entre 1998-2000 se estimó en 116,346,589 euros,<sup>2</sup> en tanto que la repercusión en la economía norteamericana se ha documentado en 25,000 millones de dólares por año, aproximadamente.

Pese a los múltiples estudios sobre su génesis y los avances en su tratamiento, aún no ha sido posible modificar la progresión de la enfermedad, la cual clínicamente se caracteriza por temblor de reposo, bradicinesia, rigidez y más tardíamente alteración de los reflejos posturales,<sup>3</sup> en 30% de los casos hay demencia.<sup>4</sup>

Se calcula que afecta a un millón de personas en Estados Unidos, 0.3% en población general y 3% en individuos entre 65-90 años, sólo 5-10 % se inicia antes de los 40 años. Su prevalencia varía entre 100-350 por 100,000 en la población general de raza blanca y aumenta a más de 600 por 100,000 en población mayor de 75 años.<sup>5</sup> En Europa, las cifras ascienden a 3,600 en 100,000 en individuos mayores de 85 años.<sup>6</sup> La expectativa de vida se reduce en la enfermedad de Parkinson esporádica ya que estos sujetos tienen un riesgo de dos a cinco veces más de morir en relación con sus controles.<sup>7</sup>

Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por la muerte selectiva de poblaciones heterogéneas de neuronas, principalmente dopaminérgicas de la *pars compacta* de la *sustancia nigra* de cuya pérdida derivan la mayor parte de las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad de Parkinson esporádica. Las neuronas más afectadas se localizan en los complejos nucleares de las áreas A8, A9 y A10. Otros grupos afectados son: neuronas catecolaminérgicas y serotoninérgicas de núcleos *ceruleus* y del *rafé*, respectivamente, neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert, hipotalámicas, neuronas corticales, particularmente del cíngulo y corteza entorrinal, células del bulbo olfativo, ganglios simpáticos y neuronas parasimpáticas del intestino.<sup>8</sup> Las neuronas remanentes en el sistema nervioso central presentan inclusiones intracitoplásmicas que se tiñen con anticuerpos contra ubiquitina y alfa-sinucleína denominados cuerpos de Lewy, evento cardinal en la patogénesis de la enfermedad.

No existe un marcador biológico para el diagnóstico *in vivo* de la enfermedad, por lo que el cuadro clínico es fundamental para este propósito. Así, el inicio asimétrico de los síntomas y la adecuada respuesta a la levodopa son dos elementos clave; sin embargo, en estadios tempranos el diagnóstico no es fácil. En estudios retrospectivos que incluyeron centros neurológicos con expertos en enfermedad de Parkinson esporádica hubo correlación clínica e histopatológica (autopsia) en 75%,<sup>9</sup> por tal razón se han creado diversos criterios diagnósticos para la enfermedad de Parkinson esporádica, entre los más aceptados están los

Criterios Clínicos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido,<sup>10</sup> cuya certeza diagnóstica es cercana a 90.

Koller y sus colaboradores<sup>11</sup> diseñaron una herramienta que incluye para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson esporádica definitivo los siguiente criterios: *a*) Existencia por un año o más de los tres signos motores cardinales de la enfermedad: temblor de reposo o postural, rigidez y bradicinesia, y *b*) respuesta a la administración de levodopa.

Los Criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson por el *Advisory Council of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health* incluyen: *A. Signos motores cardinales: temblor de reposo distal (3-7 Hz); rigidez; bradicinesia; inicio asimétrico. B. Criterios de exclusión: inestabilidad postural precoz; fenómeno de "congelamiento"; alucinaciones no relacionadas con la farmacoterapia; demencia precoz; parálisis de la mirada vertical; disautonomía grave no relacionada con la farmacoterapia y causas claras de parkinsonismo sintomático.*

Por último, y debido a que ninguna manifestación clínica resulta suficientemente sensible y específica por sí misma Gelb y sus colaboradores<sup>12</sup> propusieron combinaciones de los criterios mencionados y a partir de ello identificar diferentes niveles de diagnóstico: posible, probable y definitivo.

La participación de agentes externos en la génesis y desarrollo de la EP fue probado cuando se detectaron casos que estuvieron expuestos a *metil-fenil-tetrahidropiridina* (MPTP), sustancia que daña selectivamente a las neuronas productoras de dopamina;<sup>13</sup> efecto que se exacerba por la intervención de enzimas relacionadas a radicales libres de oxígeno, ambos eventos parecen ejercer una acción sinérgica en la muerte celular.<sup>14</sup> La epidemia de Gripe de 1918 fue también un acontecimiento que permitió vincular agentes infecciosos con EPE específicamente virales. Sin embargo ambos hechos, aunque innegables, no pueden explicar los casos de EPE (más de tres cuartas partes de todos los casos) donde ambos eventos son inexistentes, por lo que ha exigido el estudio concienzudo del hospedero para el mejor entendimiento de la enfermedad.

La EPE ocurre habitualmente en personas mayores a 55 años, en jóvenes es rara y una vez que se presenta en esta época de la vida suele ser de transmisión mendeliana autosómica dominante o recesiva;<sup>15,16</sup> cuando se tiene

este patrón de transmisión genética es relativamente fácil definir las fallas metabólicas que culminarán en la pérdida de grupos neuronales específicos; el reto científico se advierte si el patrón de aparición es esporádico y en personas mayores, aquí es menester definir en que medida están co-actuando los factores ambientales y genéticos (susceptibilidad) para el desarrollo de la enfermedad, este es el escenario más común y que exige una investigación sistematizada.

En la actualidad existe evidencia firme de la influencia de factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos a padecer enfermedad de Parkinson.<sup>17</sup> El desafío es definir el concepto de *individuo genéticamente predispuesto y delinear los factores ambientales*. El propósito de esta revisión es escudriñar lo que el conocimiento científico, hasta la fecha, ofrece en relación con los aspectos genéticos de la enfermedad.

Los estudios genéticos en la enfermedad de Parkinson son de diferente naturaleza: *epidemiológicos*: para comparar la frecuencia de la enfermedad en los familiares de los casos con un grupo control; *en poblaciones*: para buscar factores de susceptibilidad genética y de enfermedad de Parkinson familiar para identificar mutaciones en genes específicos responsables.<sup>18</sup> Cuadro 1

### **Estudios en gemelos**

Los estudios en gemelos se utilizan para conocer la interacción entre el ambiente y el genoma en enfermedades complejas, asumiendo que los gemelos monocigóticos (idénticos) comparten 100% de los genes (aunque hay excepciones) y los gemelos dicigóticos (fraternos) comparten la mitad del genoma.

En el estudio de enfermedad de Parkinson, ensayo clásico con gemelos realizado por Tanner y su grupo,<sup>19</sup> en 19,842 gemelos varones caucásicos en los que hubo 268 con enfermedad de Parkinson y 161 parejas de cigosidad definida (monocigotos y dicigotos), en quienes al menos uno padecía enfermedad de Parkinson. La prevalencia ajustada según la concordancia para la enfermedad de Parkinson fue de 8.67/1000. Si el diagnóstico ocurría después de los 50 años, la concordancia fue equivalente en monocigotos (0.155) y en dicigotos (0.111). Sin embargo, cuando el diagnóstico era antes de los 50 años, la concordancia se incrementó entre los gemelos monocigotos a 1 y en los dicigotos se mantuvo similar (0.167).

**Cuadro 1.** Tipos de estudios genéticos en EP

Tipo	Variantes	Contribución	Referencia
Estudios de Gemelos	SNPs	Concordancia 1(MZ) 0.167 (DZ) influencia de los factores genéticos es baja cuando la enfermedad comienza después de los 50 años. Otro caso de gemelos con la variante G2019S en el gen <i>LRRK2</i> mostró que los factores genéticos pueden influir en la edad de inicio de la EP.	Munhoz RP, Wakutani Y, Marras C et al. The G2019S LRRK2 mutation in Brazilian patients with Parkinson's disease: phenotype in monozygotic twins. <i>Mov Disord.</i> 2008;23:290-294
Estudios de Segregación Familiar	SNPs	Delimitación de regiones genómicas asociadas a la enfermedad, modo de herencia de las variantes y nuevos loci de susceptibilidad a Parkinson (Cromosomas 18q11, 3q25).	Gao X, Martin ER, Liu Y et al. Genome-wide linkage screen in familial Parkinson disease identifies loci on chromosomes 3 and 18. <i>Am J Hum Genet.</i> 2009;84:499-504
Asociación de Polimorfismos (Casos y controles)	SNPs	Influencia de variantes conocidas en el fenotipo. Razón de momios (OR), riesgo relativo (RR) y penetrancia de variantes conocidas.	Tomiyama H, Li Y, Funayama M et al. Clinico-genetic study of mutations in LRRK2 exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries. <i>Mov Disord.</i> 2006;21:1102-1108 Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. <i>Lancet Neurol.</i> 2008;7:583-590
	CNVs	Frecuentes en PARK2 y a-Sinucleína, (duplicaciones en pacientes y una delección en individuo control) no se han encontrado CNVs en PINK1, PARK7 y LRRK2	Nuytemans K, Meeus B, Crosiers D et al. Relative contribution of simple mutations vs. copy number variations in five Parkinson disease genes in the Belgian population. <i>Hum Mutat.</i> 2009;30:1054-1061
Estudios Genómicos de Expresión y Asociación Génica	SNPs	Interacción entre genes que participan en una misma vía y regiones genómicas asociadas a EP sin previa hipótesis biológica	Srinivasan BS, Doostzadeh J, Absalan F et al. Whole genome survey of coding SNPs reveals a reproducible pathway determinant of Parkinson disease. <i>Hum Mutat.</i> 2009;30:228-238 Simon-Sanchez J, Scholz S, Matarin Mdel M et al. Genomewide SNP assay reveals mutations underlying Parkinson disease. <i>Hum Mutat.</i> 2008;29:315-32 Fung HC, Scholz S, Matarin M et al. Genome-wide genotyping in Parkinson's disease and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. <i>Lancet Neurol.</i> 2006;5:911-916

SNPs.- cambios en DNA de una sola base (single nucleotide polymorphisms)

CNVs.- variantes de número de copias (copy number variants)

Adaptada de López-Hernández LB Estrategias para el abordaje genético-molecular de la Enfermedad de Parkinson en prensa

### **Estudios de segregación familiar**

Los estudios de segregación familiar tienen la finalidad de describir la manera en que una variante genética determinada se hereda con el fenotipo de interés; a través del estudio de genealogías. Este tipo de estudio facilita la identificación de regiones compartidas por los miembros afectados para estudios posteriores y también puede realizarse de manera masiva con microarreglos.<sup>20</sup>

La historia familiar ha mostrado ser una herramienta confiable en la evaluación de enfermos con enfermedad de Parkinson esporádica,<sup>21</sup> entre 10-15% de los pacientes tienen un familiar de primer grado afectado.<sup>22</sup> Alonso y su grupo,<sup>23</sup> en México, encontró una frecuencia de 9.5% familiares afectados en pacientes con enfermedad de Parkinson en relación con una muestra control donde la frecuencia fue de 1% en sujetos cuyo inicio de la enfer-

medad fue antes de los 40 años; la agregación familiar fue de 23.5%. El estudio histórico realizado en Islandia por Sveinbjornsdottir y sus colaboradores<sup>22</sup> permitió identificar el posible efecto debido a la interacción multifactorial de varios genes, demostró que los sujetos con enfermedad de Parkinson tenían coeficientes de parentesco significativamente mayores que los individuos no afectados, sin importar la edad de aparición del padecimiento.

### **Genes involucrados en la génesis de la enfermedad de Parkinson**

#### **Herencia mendeliana**

Se han identificado varios loci asociados con enfermedad de Parkinson con patrón de herencia autosómica dominante y recesiva.

En el último quinquenio del siglo pasado, Polymeropoulos y sus colaboradores<sup>24</sup> hallaron ligamento en el locus 4q21-23, luego este mismo investigador encontró en ese locus el gen que codifica la *α-sinucleína* constituyente de los cuerpos de Lewy.<sup>25</sup> La alfa-sinucleína es una proteína presináptica que posiblemente participa en la plasticidad neuronal. La intervención de esta proteína en la patogénesis de la enfermedad es de trascendencia. Existen varias mutaciones demostradas en este gen: *G209A*; *C88G* de transmisión autosómica dominante relacionada con una evolución clínica parecida a las formas esporádicas de la enfermedad. Otra mutación se localiza *G188A*, es rara, se vincula con demencia. Recientemente se publicó que en 158 casos en 28 familias (de transmisión autosómica dominante) con al menos un afectado, se les estudió polimorfismo conformacional de cadena única (SSCP), fue significativo que en una familia de ascendencia griega se observó, mutación en *A53T*, y en otras se demostró una penetrancia reducida de esta mutación.<sup>26</sup>

Valente y sus colaboradores mapearon 1p36 (PARK6) y encontraron que las mutaciones de PINK1 (PTEN-induced kinase 1) se asociaron con PARK6. Identificaron en tres individuos consanguíneos dos mutaciones que afectan el dominio PINK1-kinasa. Los cultivos celulares sugieren que PINK1 se localiza en la mitocondria y podría ofrecer un efecto protector sobre la célula, dicho efecto se perdería a causa de un polimorfismo o una mutación y, en tales circunstancias sería susceptible el efecto deletéreo del estrés oxidativo.<sup>27</sup> El gen de DJ-1 codifica ubiquitina, proteína conservadora codificada por el mtDNA cuya función más

o menos conocida es la de “etiquetar” proteínas y escoltarlas hasta el proteosoma para ser degradadas en éste. También se ha asociado en la respuesta al estrés oxidativo. Bonifatu y su grupo encontraron que mutaciones de DJ-1 están asociada con PARK 7 en una forma monogénica de enfermedad de Parkinson, lo que apoya que la falta de DJ1 coadyuva a la neurodegeneración.<sup>28</sup>

A la fecha se conocen alrededor de 16 genes nucleares implicados en formas familiares de enfermedad de Parkinson con herencia mendeliana dominante o recesiva.<sup>29,30</sup> (Cuadro 2)

#### **Variación genética**

La variación genética puede estar representada por diversos elementos, a nivel molecular podemos distinguir dos tipos de cambios en el ADN: de una sola base (*single nucleotide polymorphisms*) variantes de número de copias (*copy number variants*) CNVs, las primeras, cualitativas, han sido ampliamente estudiadas,<sup>23</sup> mientras que las segundas, cuantitativas, se encuentran aún en exploración para conocer su efecto en las enfermedades humanas.<sup>30-31</sup>

#### **Estudios de asociación de variantes genéticas: casos y controles**

Ante la evidencia de que existen variantes génicas en un grupo poblacional y ausentes en otro, y de que éstas, a su vez, cuando coexisten en ambas confieren diferentes riesgos para un mismo padecimiento, ha sustentado y fomentado los estudios de asociación de casos y controles con enfoque poblacional. Pero en ocasiones, estos han mostrado resultados discordantes en cuanto a la frecuencia y penetrancia de las variantes genéticas estudiadas.

El resultado de este tipo de estudios se ve modificado por elementos metodológicos a tomar en cuenta en su interpretación como: tamaño de muestra, criterios de selección y estratificación de pacientes, repercusión de la dinámica poblacional, modelo de contribución de la variante al fenotipo (dominante, co-dominante, recesivo) y errores en la genotipificación. Para aminorar errores de evaluación en estos trabajos es recomendable considerar: el origen étnico de los sujetos, determinar el tamaño de la muestra con base en la frecuencia de la variante (polimorfismo) de interés en la población de estudio, homogeneizar criterios de inclusión de pacientes y verificar que las variantes en los grupos de estudio se encuentren en equilibrio. Hardy-

**Cuadro 2.** Herencia autonómica de transmisión Mendelina en EP

Locus	Localización cromosómica	Patrón de herencia	Proteína	Función	Referencia
PARK1	4q21	AD	alfa-sinucleína	Desconocida	POLYMERPOULOS MH: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. <i>Science</i> , 276:2045-7, 1997.
PARK2	6q25.2-27	AD	Parkina	E3 ubiquitina ligasa	KITADA T: Mutations in the PARKIN gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. <i>Nature</i> , 392:605-8, 1998.
PARK3	2p13	AD	Desconocida	Desconocida	GASSER T: Genetics of Parkinson's disease. <i>Ann Neurol</i> , 44 (Supl 1):S53-S57, 1998.
PARK4		Triplicación del gen de PARK1			Morris HR: Genetics of Parkinson's disease. <i>Ann Med</i> 2005 37:86-96
PARK5	4p14	AR	UCH-L1	Ubiquitina C-terminal hidrolasa	LEROY E: The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. <i>Nature</i> , 395:451-2, 1998.
PARK6	1p36	AR	PINK1	Proteín-cinasa mitocondrial	VALENTE EM: Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. <i>Science</i> , 304:1158-60, 2004.
PARK7	1p36	AR	DJ-1	Chaperona, respuesta a estrés oxidativo	VAN DUIJIN CM: PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. <i>Am J Hum Genet</i> , 69:629-34, 2001.
PARK8	12p11.2	AD	dardarina	LRRK2 Proteín-cinasa	PAISAN RUIZ, LANG A, KAWARAI T y cols.: LRRK2 gene in Parkinson's disease, mutation analysis & case control association study. <i>Neurology</i> , 65:696-700, 2005.
PARK9		Se descartó en EP			Morris HR: Genetics of Parkinson's disease. <i>Ann Med</i> 2005;37:86-96
PARK10	1p32	AD	Desconocida	Desconocida	HICKS A, PETURSSON H, JONSSON T, STEFANSSON H y cols.: A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease successfully mapped. <i>Am J Hum Genet</i> , 69:200, 2001.
PARK11	2q36	AD	Desconocida	Desconocida	PANKRATZ N, NICHOLS W, UNIACKE S, RUDOLPH, A, HALTER C y cols.: Genome screen to identify loci contributing to susceptibility for Parkinson's disease. <i>Am J Hum Genet</i> , 69:535, 2001.

Modificado de Morris HR: Genetics of Parkinson's disease. *Ann Med*, 2005 37:86-96, y Vidrio-Morgado H, Alonso-Vilatela ME, López López M. Factores genéticos involucrados en la susceptibilidad para desarrollar Enfermedad de Parkinson. *Salud Mental* 2007;30(1):16-24 AD, autosómico dominante, AR, autosómico recesivo.

Weinberg, éste último sirve como control de calidad en los estudios de genotipificación.<sup>30,32,33</sup>

La penetrancia de las variantes genéticas asociadas con la enfermedad de Parkinson se ha estudiado con resultados interesantes. Este tipo de estimaciones requiere cohortes donde se reúna información pormenorizada del seguimiento de sujetos con enfermedad de Parkinson, para lo cual las bases de datos especializadas en genes (LSDB-Locus specific databases) son una herramienta muy útil.<sup>34</sup> La

*Parkinson's disease mutation database* incluye información de seis genes y las variantes reportadas en estos en diversas poblaciones ([http://grenada.lumc.nl/LOVD2/TPI/home.php?action=switch\\_db](http://grenada.lumc.nl/LOVD2/TPI/home.php?action=switch_db)).

### Estudios genómicos

Los estudios genómicos se han establecido con base en dos enfoques básicos que tienen como finalidad la identificación de genes relacionados con enfermedades complejas:

estudios de asociación genómica -*genomewide association studies* (GWAS) y mapeo por mezcla génica *admixture mapping* (AM).

Los estudios de asociación genómica (GWAs) se basan en el cotejo de segmentos genómicos compartidos entre los casos, comparados con los controles. El propósito es identificar regiones genómicas susceptibles de estudio de enfermedades complejas; este tipo de estudio requiere numerosos polimorfismos de una sola base SNP (*Single nucleotide polymorphism*) dispuestos en plataformas de microarreglos, lo cual eleva su costo pero facilita su automatización.

Los estudios de mapeo por mezcla génica (AM) asumen que una población está formada por la mezcla de dos poblaciones ancestrales que difieren significativamente en cuanto a la prevalencia de una enfermedad en estudio; tienen la capacidad de evidenciar disparidad en marcadores de linajes ancestrales cercanos a regiones susceptibles a la enfermedad a estudiar, con lo cual se restringe el área de búsqueda de variantes causantes de enfermedad; este tipo de estudio tiene la ventaja de requerir menos SNPs que los GWAs.<sup>35</sup>

### **DNA mitocondrial (mtDNA)**

En individuos con enfermedad de Parkinson ocurren dos aspectos interesantes en las neuronas “susceptibles”: la disfunción mitocondrial y la alteración del metabolismo oxidativo,<sup>36,37,38</sup> ambos cambios también se observan en la exposición de MPTP; de ahí la importancia de la participación de la mitocondria y del ADN mitocondrial (mtDNA) en la enfermedad de Parkinson.

*La disfunción mitocondrial.* El MPTP (1 metil, 4 fenil, 1, 2, 3,6 tetrahidropiridina) tiene efectos inhibitorios sobre el complejo I (NADH-ubiquinona de oxidoreductasa) en la cadena de transporte iónico mitocondrial, lo cual produce la liberación de poderosas sustancias oxidantes y radicales libres de oxígeno.<sup>39,40</sup>

En la enfermedad de Parkinson las neuronas “marcadas” para sucumbir presentan cambios en el ADN mitocondrial y disfunción de este organelo<sup>39, 40,39</sup> como preludio de una cascada metabólica deletérea que culmina en daño y muerte neuronal.<sup>40</sup>

El ADN mitocondrial se autorreproduce de manera semi-automática cuando la célula se divide, al igual que el ADN bacteriano es una molécula bicatenaria, circular y cerrada. En los seres humanos está constituido por 16.569 pb, con un

pequeño número de genes. Se hereda sólo por vía materna, por lo que no puede recombinarse. Así, los cambios se deben a mutaciones a lo largo de generaciones; las proteínas que se generan a partir del ADN mitocondrial intervienen en la fosforilación oxidativa de la cadena respiratoria, pero no todas ya que otras son transcritos del ADN nuclear y así esta función indispensable para la obtención de energía celular es a partir de una quimera genética.<sup>41</sup>

Bryan Sykes,<sup>42</sup> profesor de Genética Humana en el Instituto de Medicina Molecular en Oxford, asegura que todos los europeos provienen de siete mujeres, las *siete hijas de Eva*, la más antigua habría vivido hace 45,000 años y la más moderna hace unos 15,000 años. La antepasada común más moderna de todos los seres humanos se remontaría a unos 150,000 años. Este conocimiento es de vital importancia para realizar antropología forense en diferentes poblaciones.

El estudio del ADN mitocondrial en la enfermedad de Parkinson esporádica no ha sido tan exhaustivo como el del ADN nuclear; sin embargo, éste como los sucesos asociados con las *fallas de la fosforilación oxidativa, la ubiquitinación proteína y su degradación proteosómica* han sido motivo de estudios muy serios de los que se ha desprendido que la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria -CICR- (cadena de transporte de electrones) mitocondrial en la *sustancia nigra* (SN) como en las plaquetas es consistente en sujetos con enfermedad de Parkinson.<sup>43</sup>

El ADN mitocondrial está implicado en la codificación de unidades proteicas del CICR;<sup>44</sup> lo que ha llevado a formular hipótesis de que las aberraciones en el ADN mitocondrial pueden favorecer la enfermedad de Parkinson esporádica.<sup>45</sup> En modelos experimentales se ha demostrado que los inhibidores de la actividad del CICR-rotenona producen manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson que se asocian con degeneración selectiva de neuronas dopaminérgicas en las sustancias *nigra* y acumulación citoplasmática de ubiquitina y alfa sinucleína.<sup>46,47</sup>

En el año 2003 Van der Walt y su grupo<sup>48</sup> evaluaron SNPs del ADN mitocondrial en europeos de raza blanca y demostraron asociarse con disminución en el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson con el SNP 10398G, efecto que fue mayor en el género femenino. También encontraron que SNP 9055A de ATP6 poseía un efecto protector en las mujeres estudiadas.

Autere y sus colaboradores<sup>49</sup> determinaron el total de sustituciones no sinónimas *versus* sinónimas en los siete genes del ADN mitocondrial que codifica para el CICR de 230 pacientes con enfermedad de Parkinson. Estos investigadores concluyeron que un exceso de mutaciones no sinónimas en los genes mitocondriales que codifican para el CICR incrementan el riesgo de que los pacientes con enfermedad de Parkinson evolucionen a demencia.

Ghezzi y su grupo,<sup>50</sup> en 620 pacientes italianos con enfermedad de Parkinson esporádica, encontraron que el haplogrupo K fue significativamente menor entre los pacientes con esta variante de la enfermedad.

En 2005, Huerta y sus colaboradores<sup>51</sup> evaluaron 271 pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica y 230 controles en una población del norte de España y encontraron mayor frecuencia de SNP 4336T/C SNP del gen ARNt con el alelo 4336C en mujeres con enfermedad de Parkinson, en quienes secuenciaron los genes ND1 a ND5 sin que se encontraran mutaciones. Este grupo también encontró que la frecuencia de 10398G era menor en pacientes con enfermedad de Parkinson.

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Parkinson fue descrita por el médico, botánico, paleontólogo y activista político inglés James Parkinson en 1817. La causa de la enfermedad de Parkinson es desconocida. Tiene una distribución mundial, aunque afecta predominantemente a individuos de raza blanca. Su incidencia varía de 10 a 18 casos por cada 100,000 personas/año. Afecta a ambos géneros con discreta predilección por los varones. Su prevalencia estimada es de de 0.3 a 3% de población general. En 10% de los enfermos existe un factor genético bien definido y suelen ser pacientes en quienes la enfermedad de Parkinson aparece tempranamente. En 90% de los casos la enfermedad de Parkinson es esporádica, en la cual participan factores genéticos y ambientales. La forma como estos interactúan queda aún por descifrarse. El abordaje genético-molecular requiere una interpretación adecuada para sustentar la postulación de las variantes genéticas como marcadores moleculares predictivos. La integración de diversas estrategias en el estudio de la enfermedad de Parkinson conduce a un mejor entendimiento de la fisiopatología y génesis de la enfermedad y abre las puertas a potenciales alternativas terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA HISTÓRICA RECOMENDADA

1. Caine DB. What triggers the "shaking palsy"? Cerebrum: The Dana Forum of Brain Science. Disponible en: [www.dana.org](http://www.dana.org). 2002
2. Harshaw WA. History, Progress, and Current treatment of Parkinson's disease. 1817-2002. Disponible en: <http://www.rafinck.com/downloads/parktalk.doc>
3. Historia: La enfermedad. Asociación Parkinson Madrid. Disponible en: <http://www.parkinsonmadrid.org/historia.asp>
4. Mulheam RJ. "The shaking palsy". The history of Dr. James Parkinson. Disponible en: <http://www.parkinsons.ca/Week12.htm>
5. Parkinson's disease. Disponible en: [http://sulcus.berkeley.edu/mcb/165\\_001/papers/man](http://sulcus.berkeley.edu/mcb/165_001/papers/man)
6. Some historical notes. Science week. Disponible en: <http://www.scienceweek.com>
7. Tulipa "Doctor James Parkinson". Disponible en: [http://www.epda.eu.com/world\\_PD\\_Day-tulip.shtm](http://www.epda.eu.com/world_PD_Day-tulip.shtm)

## REFERENCIAS

1. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2003;991:1-14.
2. Abasolo-Osinaga E, Abecia-Inchaurregui LC, Fernandez-Diaz E et al. [The prevalence and pharmacological cost of Parkinson's disease in Spain]. *Rev Neurol*. 2006;43:641-645
3. de Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, Melcon MO, Breteler MM, Maraganore DM. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's Disease. *NEUROLOGY* 1997;48: 1277-1281.
4. Dekker MCJ, Bonifanti V, Duijn CM. Parkinson's Disease, piecing together a genetic jigsaw. *BRAIN* 2003;126:1722-1733.
5. Tanner CM epidemiological clues to the cause of Parkinson's Disease. In Marsden CD, Fahn S (EDS): *Movement Disorders* 3. Butterworth, Heinemann, Oxford (1994), pp124-7.
6. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S et al. Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's Disease in Europe: the EuroParkinson collaborative study. *European community concerted action on the Epidemiology of Parkinson's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:10-15.
7. Louis ED, Marder K, Cote I, Tang M, mayeux R. Mortality from Parkinson's disease. *Arch neurol* 1997;54:260-264.
8. Bergman H, Deuschl G. Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Movement Disorders* 2002;17(Suppl 3):S28-S40.
9. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-1146.
10. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.
11. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology* 1992;42(Suppl 1):6-16.

12. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-39.
13. Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, Przuntek H, Eppelen JT, Schöls L, Riess O. ALA30PRO Mutation in the gene coding alpha-synuclein in Parkinson's Disease. *Nat Genet* 1998;18:106-108.
14. Benmoyal-Segal L, Soreq H. Gene-environment in sporadic Parkinson disease. *Journal of Neurochemistry* 2006; 97:1740-1755.
15. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JM, *JAMA* 1999; 281:341-346.
16. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vanham J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med*. 2000 May 25;342(21):1560-1567
17. Morris HR: Genetics of Parkinson's disease. *Ann Med*, 37:86-96, 2005.
18. Vidrio-Morgado H, Alonso-Vilatelá ME, López López M. Factores genéticos involucrados en la susceptibilidad para desarrollar Enfermedad de Parkinson. *Salud Mental* 2007;30(1):16-24
19. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston W. Parkinson's disease in twins: An etiologic study. *JAMA* 1999;281:341-346.
20. Gao X, Martin ER, Liu Y et al. Genome-wide linkage screen in familial Parkinson disease identifies loci on chromosomes 3 and 18. *Am J Hum Genet*. 2009;84:499-504.
21. Marder, MD MPH, G. Levy, MD, E. D. Louis, MD MS, H. Mejia-Santana, MS, L. Cote, MD, H. Andrews, PhD, J. Harris, PhD MS, C. Waters, MD FRCP, B. Ford, MD FRCP, S. Frucht, MD, S. Fahn, MD and R. Ottman, PhD. Accuracy of family history data on Parkinson's disease, *Neurology* 2003;61:18-23
22. Sveinbjornsdottir S, Hicks AA, Jonsson T, Potursson H, Gumundsson G, Frigge ML, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Engl J Med* 2000;343:1765-70.
23. Alonso ME, Otero E, D'Regules R, Figueroa HH. Parkinson's disease: a genetic study. *Can J Neurol Sci*. 1986 Aug;13(3):248-51.
24. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-7
25. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M.  $\alpha$ -Synuclein in Lewy bodies *Nature* 1997;388:839-840
26. Lücking CB, Brice A. Alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Cell. Mol. Life Sci* 2000;57:1894-1908.
27. Valente M, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004 May 21;304(5674):1120-1122.
28. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003 Jan 10;299(5604):256-9.
29. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2009;41:1303-1307
30. Mullen SA, Crompton DE, Carney PW, Helbig I, Berkovic F. A neurologist's guide to genome-wide association studies. *Neurology*. 2009;72:558-565.
31. Twyman RM. SNP discovery and typing technologies for pharmacogenomics. *Curr Top Med Chem*. 2004;4:1423-1431.
32. Chen J, Chatterjee N. Exploiting Hardy-Weinberg equilibrium for efficient screening of single SNP associations from case-control studies. *Hum Hered*. 2007;63:196-204
33. Eng J. Sample size estimation: how many individuals should be studied? *Radiology*. 2003;227:309-313.
34. Fokkema IF, den Dunnen JT, Taschner PE. LOVD: easy creation of a locus-specific sequence variation database using an "LSDB-in-a-box" approach. *Hum Mutat*. 2005;26:63-68
35. Darvasi A, Shifman S. The beauty of admixture. *Nat Genet*. 2005;37:118-119.
36. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's Disease (first of two parts) *N Engl J Med* 1998;1044-1053.
37. Burke RE. Programmed cell death and Parkinson's disease. *Mov Disor* 1998;13(Suppl 1):17-23.
38. Braak H, Del Tredici K. Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *NEUROLOGY* 2008;70 (13):1916-1925.
39. Hodaie M, NeimatJS, Lozano AM. The Dopaminergic Nigrostriatal system and Parkinson's disease: molecular events in development, disease, and cell death, and new therapeutic strategies. *Neurosurgery* 2007;60:17-30.
40. Brighina L, Frigerio R, Schneider NK, Lesnick TG, De Andrade M, Cunningham JM, Farrer MJ, Lincoln SJ, et al. Synuclein, pesticides, and Parkinson disease. A case-control study. *NEUROLOGY* 2008;70:1461-1469.
41. Zeviani M, Di Donato S. Mitochondrial disorders. *Brain* 2004;127:2153-2172
42. Bryan Sykes Mitochondrial DNA And . Studies of mitochondrial dna can solve genetic and historical riddles, as bryan sykes explains. [HTTP://GENOME.WELLCOME.AC.UK/DOC\\_WTD020876.HTML](http://genome.wellcome.ac.uk/doc_WTD020876.html).
43. Gandhi S, Wood NW. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*, 2005; 14 (18):2749-2755.
44. Simon DK, Mayeux R, Marder K, Kowall NW, Beal MH, Johns DR. Mitochondrial DNA mutations in complex I and tRNA genes in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:703-9.
45. Swerdlow RH, Parks JK, Miller SW, Tuttle JB, Trimmer PA, Sheehan JP, Bennett J, Davis RE, Parker WD. Origin and functional consequences of the complex I defect in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996;40:663-671
46. Sherer TB, Betarbet R, Stout AK, Lund S, Baptista M, Panov AV, Cookson MR, Greenamyre TJ. An *In Vitro* Model of Parkinson's Disease: Linking Mitochondrial Impairment to Altered Synuclein Metabolism and Oxidative Damage. *Journal of Neuroscience* 2002, 22(16):7006-7015
47. Todd B, Sherer TB, Betarbet R, Testa CM, Boo Seo B, Richardson JR, Kim JH, Miller GW, Yagi T, Akemi Matsuno-Yagi, Greenamyre JT. Mechanism of Toxicity in Rotenone Models of Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience* 2003;23(34):10756 -10764
48. Van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER, Scott WK, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, et al. Mitochondrial Polymorphisms Significantly Reduce the Risk of Parkinson Disease. *Am. J. Hum. Genet*. 200; 72:804-811.

- 49 Autere J, Moilanen JK, Finnilä S, Soininen H, Mannermaa A, Hartikainen P, Hallikainen M, Majamaa K. Mitochondrial DNA polymorphisms as risk factors for Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Hum Genet* (2004) 115: 29–35
- 50 Ghezzi D, Marelli C, Achilli A, Goldwurm S, Pezzoli G, Barone P, Pellecchia MT. Mitochondrial DNA haplogroup K is associated with a lower risk of Parkinson's disease in Italians. *European Journal of Human Genetics* 2005;13:748–752
- 51 Huerta C, Castro MG, Coto E, Blázquez M, Ribacoba R, Guisasola LM. Mitochondrial DNA polymorphisms and risk of Parkinson's disease in Spanish population. *Journal of the Neurological Sciences* 2005; 236:49–54

## Fundamento científico de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento del pie diabético infectado grave en medicina basada en evidencias

César L Luna Rodríguez\*

### RESUMEN

Cuando se habla de oxígeno hiperbárico, casi inmediatamente se vierten opiniones negativas y descalificaciones a priori, inclusive en muchos de los casos sin conocer el fundamento científico en que se apoya. Cuando una tecnología es desconocida provoca desconfianza y al no entenderla y estudiarla a profundidad, es más fácil descalificarla. Este artículo tiene como propósito dar a conocer los aspectos generales más relevantes de la medicina hiperbárica, desde sus antecedentes históricos, su fundamento científico, sus mecanismos de acción, indicaciones actuales y los estudios de medicina basada en evidencias para su indicación a pacientes con pie diabético infectado grave.

**Palabras clave:** oxígeno hiperbárico, pie diabético infectado grave.

### ABSTRACT

When speaking of hyperbaric oxygen, almost immediately negative opinions and condemnations poured in advance, including in many cases without knowing the scientific basis on which it rests. When a technology is known to cause distrust and not understand it and study it in depth, it is easier to disqualify. This paper aims to present the most relevant general aspects of hyperbaric medicine, from its historical background, its scientific basis, and their mechanisms of action, current indications and studies of evidence-based medicine for indications for patients with diabetic foot serious infection.

**Key words:** hyperbaric oxygen, severe infected diabetic foot.

La oxigenación hiperbárica es una terapia en que se respira oxígeno al 100% en un ambiente presurizado a por lo menos 1.4 atmósferas absolutas (ATAs). Sus inicios se remontan al siglo XV cuando se utilizó para tratar enfermedades respiratorias. Su mayor auge se registró a principios del siglo pasado, tiempo en el que sus aplicaciones carecieron, en muchas de las veces, de bases científicas, hasta mediados del mismo siglo, cuando se realizaron trabajos apegados a la metodología actual que logró demostrar su aplicación en enfermedades originadas por una lesión hipoxia-isquemia.

Esta modalidad de tratamiento se fundamenta en las tres leyes de los gases: de Boyle-Mariotte, de Henry y de Dalton. Los beneficios en el organismo, como promoción del proceso de cicatrización, aumento de la capacidad bactericida del neutrófilo, efecto tóxico directo sobre algunos microorganismos, vasoconstricción arteriolar con la consecuente reducción del edema y de la lesión por isquemia-reperusión, entre otros, son resultados de la presión ambiental aumentada y de la hiperoxigenación de los tejidos en el organismo.

En la actualidad, la *Undersea Hyperbaric Medical Society* (UHMS) acepta 13 padecimientos susceptibles de ser tratados con oxígeno hiperbárico y varios más se encuentran en investigación. Siguiendo los protocolos de tratamiento indicados por la UHMS las complicaciones o efectos adversos son escasos.

\* Médico especialista en Cirugía General. Cirujano del Hospital General de Zona número 49, IMSS, Los Mochis, Sinaloa. Director médico de los Centros de Medicina Hiperbárica Los Mochis y Hermosillo.

Recibido: 7 de abril, 2010. Aceptado: mayo, 2010.  
Este artículo debe citarse como: Luna-Rodríguez CL. Fundamento científico de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento del pie diabético infectado grave en medicina basada en evidencias. Med Int Mex 2010;26(4):374-382.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

### OBJETIVO

Dar a conocer los aspectos generales más relevantes de la medicina hiperbárica, desde sus antecedentes históricos, su fundamento científico, sus mecanismos de acción, in-

dicaciones actuales y los estudios de medicina basada en evidencias para su indicación a pacientes con pie diabético infectado grave.

**Cuadro 1.** Sistema de graduación de los servicios de la Sociedad Norteamericana de Enfermedades Infecciosas de Salud Pública para nivel de recomendación en medicina basada evidencias

Categoría o grado	Definición
<b>Nivel de recomendación</b>	
A	Indiscutible evidencia que apoya la recomendación de ofrecerla. Siempre deberá recomendarse.
B	Moderada evidencia que apoya su recomendación a ofrecerla. Casi siempre debe recomendarse.
C	Pobre evidencia que apoya la recomendación de ofrecerla. Indicación opcional.
D	Moderada evidencia que apoya no recomendarla, casi nunca debe ofrecerse.
E	Excelente evidencia que apoya la recomendación de no recurrir a ella. Jamás debe ofrecerse.
<b>Nivel de evidencia</b>	
I	Evidencia de uno o más estudios clínicos controlados debidamente aleatorizados.
II	Evidencia de por lo menos un estudio clínico, sin asignación al azar; de cohortes o de estudios analíticos controlados; de múltiples series de casos; o de resultados llamativos de estudios no controlados.
III	Evidencia de opiniones de autoridades responsables, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o de reportes de un comité de expertos.

Tomado de: Lipsky B, et al. Guidelines for Diabetic Foot Infection. CID 2004 39:885-910.

## DEFINICIÓN

Según el Comité de Oxígeno Hiperbárico de la UHMS, el tratamiento con oxígeno hiperbárico consiste en que el paciente respire oxígeno al 100% de una manera continua o intermitente dentro de una cámara, a una presión en el interior mayor a 1.4 atmósferas absolutas. Es importante señalar que la exposición de partes aisladas del cuerpo a oxígeno al 100% o el tratamiento en “cámaras” de plástico o vinyl no son consideradas por la UHMS como terapias con oxígeno hiperbárico.<sup>1</sup>

## ANTECEDENTES

Muchos piensan que el uso de oxígeno hiperbárico en medicina es reciente, y se sorprenden cuando se enteran

que esta tecnología tiene más de 200 años de uso, en sus inicios para enfermedades propias de personas que trabajaban más allá de la presión atmosférica (enfermedades disbáricas: buceo, minas, túneles subterráneos...). También, en forma empírica, más por entusiasmo que por estudios científicos concienzudos, se indicaba en las más variadas enfermedades, con los llamados “baños de aire comprimido”, con los que se obtenían resultados inciertos, con lo que llegó el desencanto por esta tecnología. En 1960, a partir de los trabajos realizados por Ita Boerema y Brummelkamp, el primero profesor y cirujano cardiovascular de la Universidad de Amsterdam, Holanda, y el segundo médico británico, en donde se inicia el estudio científico del uso de oxígeno hiperbárico en pacientes con enfermedades no referentes a las provocadas por aumento de presión (enfermedades no disbáricas). Aprovechando la disponibilidad de una cámara hiperbárica-quirófano en su institución laboral (construida por el mismo médico), Boerema realizaba cirugías cardiovasculares y descubrió que su uso prolongaba el tiempo de isquemia al ocluir los grandes vasos sanguíneos, lo que mejoraba los resultados finales de los pacientes. No tardó, junto con otros médicos, en realizar estudios científicos en donde demostró la posibilidad de uso de esta tecnología en diferentes enfermedades originadas por: hipoxia (injertos, colgajos dañados), infecciones (principalmente por anaerobios), lesiones difíciles de cicatrizar (tejido radiado), padecimientos con disminución aguda del volumen corpuscular y cuando se requiere transfusión sanguínea inmediata, como en los seguidores del grupo religioso de Testigos de Jehová en quienes no podía conseguirse sangre o derivados de la misma. En la actualidad, estas situaciones siguen siendo indicaciones para la oxigenación hiperbárica, además de otras.

En su artículo “Life without blood” Boerema concluyó que “la vida era posible” con un volumen corpuscular mínimo, siempre y cuando se le sometiera a sesiones de oxigenación hiperbárica.<sup>2</sup> Específicamente demostró cómo los cerdos de Guinea, luego de ser sangrados y solamente repuesto su volumen circulante (Ringer con lactato y electrolitos), no masa corpuscular, que en teoría es vital para llevar a cabo el transporte del oxígeno, lograban sobrevivir. Con eso demostró, más allá de cualquier duda, que la oxigenación hiperbárica incrementa la concentración de oxígeno sanguíneo secundaria al aumento de la porción de oxígeno en forma diluida en el plasma, y **no**

en el oxígeno transportado por los eritrocitos. No hubo datos de hipoxia tisular, lo que significaba que el oxígeno era aprovechado sin problema alguno por los tejidos del organismo al ser transportado de esa manera. De hecho, se ha demostrado el incremento del poder de difusión del oxígeno a nivel tisular a partir de la arteriola, de una distancia de 60 micrones normalmente, a 250 micrones cuando se usa oxígeno hiperbárico.<sup>3</sup> En 1963, la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, por medio de su Consejo de Investigación encabezado por Cristian J. Lambersten, convocó a la formación de un comité de oxigenación hiperbárica con representantes de importantes universidades norteamericanas y de la Marina de Guerra de aquel país.

En 1967 seis oficiales médicos de la Marina de Guerra Norteamericana se unieron para formar la Undersea Medical Society –UMS– (Sociedad de Medicina Subacuática), concebida inicialmente como una organización dedicada al buceo y los aspectos médicos relacionados. Posteriormente, en 1976, esa Sociedad estableció el Committee on Hyperbaric Oxygen Therapy (Comité de Terapia con Oxígeno Hiperbárico) el cual hasta la fecha tiene la función de evaluar constantemente las aplicaciones aceptadas, así como las investigaciones que proponen posibles beneficios con el oxígeno hiperbárico. Cada tres años publica sus resultados en el *Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report*. En 1986 la UMS cambió su denominación por Undersea and Hyperbaric Medical Society-UHMS– (Sociedad de Medicina Hiperbárica y Subacuática).<sup>4</sup>

A partir de su formación, esta Sociedad empezó a incorporar muchos miembros a sus filas y en la actualidad tiene cerca de 2,300 de diversas partes del mundo. Sólo en Estados Unidos existen actualmente 750 unidades de oxígeno hiperbárico.<sup>5</sup>

En enero de 1993 el Undersea Biomedical Research y el *Journal of Hyperbaric Medicine* se fusionaron en la revista *Undersea and Hyperbaric Medicine* con el objeto de que fuera reconocida (indizada) por el Index Medicus y para facilitar la obtención de referencias.

En la actualidad existen en Estados Unidos varias indicaciones aceptadas como tratamiento científico con oxígeno hiperbárico (13 en total) mientras que en otros países las indicaciones son más de ese número, debido a las precisiones y normas que guardan ciertos seguros de gastos médicos en los diferentes países.

### Fundamento científico

El uso del oxígeno a presiones elevadas (oxígeno hiperbárico) se basa en la aplicación de las mismas leyes de la física de los gases:

**Ley de Henry:** establece que la solubilidad de un gas en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial del gas, esto quiere decir que a mayor presión parcial del gas éste tenderá a pasar del estado gaseoso al estado líquido. A la inversa, sucederá que al disminuir la presión de un gas disuelto en algún líquido (plasma), el gas disuelto tenderá a recobrar su estado gaseoso normal con la consecuente formación de burbujas, punto muy importante en la fisiopatología de la enfermedad por descompresión de los buceadores.

**Ley de Boyle-Mariotte:** establece que el volumen de un gas contenido en un recipiente es inversamente proporcional a la presión, siempre y cuando la temperatura se mantenga constante. Esta ley es importante en virtud de que el cuerpo humano está constituido por varias cavidades, de ellas las que mayor importancia revisten en la medicina hiperbárica son el oído medio y el tórax. El tratamiento de la embolia arterial de gas mediante cámara hiperbárica se fundamenta en esta ley, ya que al aumentar la presión del ambiente disminuye el volumen de las burbujas de gas del torrente circulatorio, que son las que desencadenan el daño en el organismo.

**Ley de Dalton:** establece que la presión total ejercida por una mezcla de gases es igual a la suma de las presiones parciales de los gases como resultado de la presión total de la mezcla de ellos.

### Fisiología del oxígeno hiperbárico

El oxígeno es el elemento que más se indica médicamente y es el que más se desconoce, desde el transporte hasta la interacción con los tejidos de nuestro cuerpo. Se nos enseña, al inicio de nuestros estudios profesionales, cómo el glóbulo rojo es el transportador de oxígeno en nuestro sistema sanguíneo; esta es una verdad a medias. Los mismos textos básicos de Fisiología y Farmacología refieren que 97% del oxígeno sanguíneo es transportado por la hemoglobina, mientras que el 3% restante es transportado en forma diluida en nuestro plasma y que de esa forma es captado por nuestros tejidos. Los mismos autores refieren que existen ciertas enfermedades en donde sería recomendable el uso de oxígeno a presiones elevadas (entre ellas, las enfermedades de descompresión de los

buzos, intoxicación por monóxido de carbono y ciertas enfermedades infecciosas).<sup>6,7</sup> Gracias a la aplicación de las leyes de los gases, sabemos que el oxígeno, al ser respirado y encontrarse en una zona de interfase de la membrana alvéolo-capilar, la cantidad de oxígeno que puede diluirse en nuestro plasma se incrementa hasta 21 veces más (ley de Henry), llegando a alcanzarse concentraciones de  $PO_2$  arterial de hasta 2000 mmHg (normal 90-100 mmHg) al ofrecer tratamientos de 3 atmósferas absolutas (ATAs), incrementando en forma secundaria la concentración de oxígeno tisular (hasta 400 mmHg), inclusive encontrándose oxígeno en concentraciones aún elevadas en sangre venosa. Llamamos la atención que con el uso de oxígeno hiperbárico no influimos en la capacidad transportadora del oxígeno del eritrocito, misma que puede saturarse rápidamente, sólo al incrementar la  $FIO_2$  de 21 a 24% o más en un ventilador volumétrico simple pero en normobaría (medio ambiente, no cámara hiperbárica).

Básicamente son dos los efectos principales del oxígeno hiperbárico en el organismo. El primero es el efecto mecánico (efecto volumétrico), fundamentado en la ley de Boyle Mariotte. El segundo es consecuencia de la elevada presión parcial de oxígeno en todos los tejidos del cuerpo. Con respecto al transporte químico del oxígeno mediante la hemoglobina, sabemos que un gramo de hemoglobina es capaz de combinarse con 1.34 mL de oxígeno, por lo que en un sujeto sano, con un promedio de hemoglobina normal de 15 g por 100 mL de sangre, la cantidad de oxígeno transportado por ésta (considerando un 100% de saturación) será de aproximadamente 20.1 mL de oxígeno, mismo que en condiciones normales constituye 97% del oxígeno transportado, el restante 3% equivalente a 0.3 mL es transportado disuelto en plasma.<sup>8</sup>

Los tejidos del organismo en reposo extraen aproximadamente entre 5-6 mL de oxígeno por cada 100 mL de sangre, asumiendo una perfusión normal. A nivel del mar, la presión arterial de oxígeno es de aproximadamente 100 mmHg, esto se traduce en 97% de saturación de la hemoglobina. Si se eleva por arriba de 100 mmHg y hasta 200 mmHg la presión de oxígeno alcanzará 100% de saturación. Por tanto, aumentar la presión por arriba de las cifras mencionadas no incrementará el transporte de oxígeno mediado por la hemoglobina.<sup>4</sup>

De acuerdo con la Ley de Henry, el aumento de la presión parcial de oxígeno en un líquido incrementa la cantidad de gas diluida en el mismo. En el ambiente hi-

perbárico esto se traduce en mayor cantidad de oxígeno transportado disuelto en plasma (efecto solométrico). A una presión de 3 atmósferas, la cantidad de oxígeno que se disuelve en el plasma puede llegar hasta 6 mL por cada 100 mL (6 vol%), cantidad suficiente para cubrir los requerimientos basales normales del organismo sin la necesidad de utilizar el oxígeno transportado por la hemoglobina, lo cual fue demostrado por Boerema en 1960.<sup>2</sup>

El tratamiento con oxígeno hiperbárico sólo puede ofrecerse en una cámara hiperbárica, de características especiales para recipiente humano y que pueda proporcionar toda la tecnología para asistir en las necesidades del paciente mientras se administra el tratamiento con oxígeno hiperbárico en cámara (hemotransfusión, ventiladores, infusión de líquidos, monitorización cardiorrespiratoria, etc.). Las cámaras pueden ser de acero o acrílico, nunca de plástico o vinyl, estas últimas denominadas como “portátiles” inflables, así como tampoco se considera terapia con oxígeno hiperbárico a la aplicación de oxígeno a porciones aisladas de nuestro cuerpo llamado “oxígeno tópico” (los seguros de gastos médicos NO cubren los tratamientos en estas cámaras de vinyl inflables u oxígeno tópico). Las cámaras se clasifican en mono y multiplazas. La diferencia no sólo estriba en el número de pacientes que pueden tratarse simultáneamente. Las cámaras monoplasa se presurizan con oxígeno mientras que las multiplaza lo hacen con aire comprimido y los pacientes respiran oxígeno a través de mascarillas, cánula endotraqueal o casos cefálicos especiales. En ambas pueden tratarse pacientes en estado crítico, pero es más práctico hacerlo en las multiplaza, por el espacio.

### **Pie diabético**

La diabetes mellitus es una pandemia universal, y en ese ámbito México ocupa el noveno lugar en prevalencia, con expectativas para 15 años de estar entre los primeros siete países con mayor número de diabéticos en su población. Ya ocupamos el primer lugar internacional de población obesa (adulto e infantil), que es un factor directamente relacionado con la diabetes mellitus. Autoridades del IMSS estiman que para el 2025, 1 de cada 4 mexicanos seremos diabéticos, la mayoría tipo 2. Aproximadamente 15% de ellos llegarán a padecer “pie diabético” (cifras conservadoras). Cada año, 1.9% de pacientes resultan con úlceras en el pie, resistentes al tratamiento estándar en la mayoría de ellas, por lo que requieren amputaciones mayores en

15-20% de los pacientes en una evolución a cinco años de ser diabéticos.<sup>8</sup>

Esta complicación de la diabetes se considera la principal causa de internamiento a nivel nacional, al igual que en Estados Unidos, con 25%<sup>9</sup> y la que ocupa el mayor número de días-cama en nuestras instituciones públicas. Cerca de 60-80% de todas las amputaciones no traumáticas se llevan a cabo por este problema, con una elevada morbilidad y mortalidad perioperatoria. En un seguimiento a cinco años en un grupo posoperado de amputación supracondílea, se demostró una mortalidad de 70%, aproximadamente (mortalidad más alta que en algunas enfermedades malignas).<sup>10</sup>

La amputación mayor es promotora de otras complicaciones; cada año postamputación se incrementa la posibilidad de amputación ipsi o contralateral en 10%; esto es, cerca de 50% de los pacientes amputados a los cinco años estarán amputados proximalmente o amputados de las dos extremidades. Según el *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)*, con sede en Holanda, cada 30 segundos se amputa una extremidad y en todo el mundo se realizan alrededor de un millón de amputaciones por año en personas diabéticas.

La diabetes ocupa cerca de 12% del presupuesto anual de salud de Estados Unidos y de 4-6.5% del presupuesto de salud pública anual en México (Instituto de Salud Pública, 2005). Como la mayor parte de ese gasto es originado por la hospitalización de sus pacientes, y al ser el pie diabético la principal causa de hospitalización, puede inferirse que esta complicación es una de las más onerosas. Sólo en Estados Unidos el costo de tratamiento anual de la úlcera diabética es de 4,600 a 13,700 millones de dólares.<sup>11</sup>

Las víctimas de esta enfermedad, en un porcentaje muy alto, son pacientes adultos jóvenes económicamente activos. Todos los médicos que hemos laborado en los hospitales de seguridad social vemos cómo están atestados los servicios de urgencias y hospitalizaciones con pacientes de estas características, y que muchos de ellos sólo están a la espera de un milagro.

En ocasión de la firma de la *Declaración de St Vincent*, en St Vincent, Italia, en octubre de 1989 se buscó la forma de disminuir en 50% las posibilidades de amputaciones mayores provocadas por esta enfermedad;<sup>12</sup> se concluyó que la mejor forma de hacerlo era actuando en un sistema interdisciplinario denominado Clínica del Pie Diabético (Nivel de evidencia AII), en donde varios profesionales

de la salud relacionados con esta problemática dan su opinión y actúan de inmediato, sin abandonar al paciente. Obviamente que lo mejor es la prevención, con educación de los médicos, paramédicos y del mismo paciente para su autoexploración, uso de calzado adecuado, control metabólico, etc. Éste es uno de los aspectos básicos para lograr la meta (NE AII). Actuar rápidamente cuando ya hay una úlcera o lesión infecciosa en el pie es fundamental, porque con esto podría disminuirse el riesgo de amputación. En años recientes se ha dado importancia a la decisión de tratamiento ambulatorio de muchos de los pacientes con lesiones moderadas (y algunas graves) de pie diabético que antes se consideraba necesario su internamiento<sup>13</sup> (NE AII), con la posibilidad de realizar procedimientos quirúrgicos menores (hasta el tobillo) con anestesia troncular, inclusive en los mismos consultorios y en sus domicilios.<sup>4</sup> El tiempo entre el diagnóstico y el primer procedimiento quirúrgico menor (desbridación, amputación de ортежо, resecciones limitadas, puede disminuir las posibilidades de amputación mayor, (NE BIII). La hospitalización está indicada en los pacientes con infecciones graves, isquemia crítica y cuando existe complicación de algunas de las enfermedades concomitantes (NE CIII). El tratamiento empírico inicial con antibióticos está indicado en las lesiones clínicamente infectadas (NE BIII), y sin necesidad de espera de cultivos (NE A1). Algunos de esos medicamentos, gracias a su biodisponibilidad actual, pueden aplicarse una sola vez al día en casos de infecciones moderadas y algunas graves (monoterapia y monodosis), lo que ayuda al tratamiento ambulatorio.<sup>13</sup> El uso de apósitos de alta tecnología permite que las curaciones sean cada 5-7 días, y no diariamente. Los autores y el sistema Cochrane del 2007 refieren que la combinación de los tres ensayos clínicos aleatorizados de hidrogel indicó que son significativamente más efectivos que la gasa o la atención estándar en la cicatrización de las úlceras del pie diabético.<sup>14</sup> La remoción de la presión en la herida del pie diabético y el control metabólico de los pacientes son pasos decisivos para la cicatrización (NE AI).

Con respecto al uso del oxígeno hiperbárico en casos moderados y graves de pie diabético infectado están:

**Combate la hipoxia.** La hipoxia (junto al lactato) es el factor más importante para iniciar la cascada de fenómenos proinflamatorios que dan como resultado la homeostasis de una herida o úlcera, provocando el paso inicial para su

cicatrización; cuando ésta se perpetúa funciona como un lastre que impide el avance normal de dichos fenómenos y el resultado es la falta de cicatrización. El tejido infectado y periférico se encuentra en estado hipóxico debido a la infección (muchas de ellas monobacterianas al principio y polibacterianas en los estados avanzados). Las bacterias compiten por el oxígeno tisular con el tejido sano, provocando su pérdida. No es sorprendente encontrar tensiones tisulares de oxígeno que apenas llegan a 20 mmHg, con el daño irreversible que esto provoca al mismo y a los sistemas de reparación de defensa del organismo, como el sistema de celular (macrófagos y polimorfonucleares). Estas células son primordiales en la defensa ante cualquier proceso infeccioso. Su mecanismo letal es la formación de fagolisosomas en donde, gracias a las enzimas líticas (relacionadas con radicales libres de oxígeno), pueden destruir a los microorganismos infectantes. En un estado hipóxico la formación de dichos radicales es nula o inadecuada.<sup>5</sup> El oxígeno hiperbárico restablece el estado oxémico a nivel tisular, llegando a medirse en algunas ocasiones hasta 300-400 mmHg (normal 50-60 mmHg). En casos especiales de pacientes con insuficiencia arterial por aterosclerosis de grandes vasos la oxigenación hiperbárica **no** sustituye al protocolo que deberán seguir esos pacientes por parte de cirugía vascular; de no realizarse los procedimientos de revascularización conocidos (endovasculares o bypass abiertos), el plasma enriquecido con oxígeno no podrá llegar a los sitios afectados. La oxigenación hiperbárica **no** sustituye a la desbridación adecuada; su efecto es nulo, pues de no existir la “descarga” bacteriana quirúrgica el oxígeno seguirá utilizándose por las bacterias por competición directa (NE AI). Las recomendaciones de la American Diabetes Association acerca de la curación de heridas en el pie diabético incluyen el *desbridamiento quirúrgico* y no recomiendan ni antisépticos ni antibióticos tópicos debido a que no hay pruebas de su eficacia.<sup>15</sup>

En un estudio de 20 pacientes con úlceras que no cicatrizaban, la medición de TcPO<sub>2</sub> fue menor de 10 mmHg en aire ambiente alrededor de la lesión. Cuando a esos pacientes se les administraba 100% de oxígeno a 2.5 atmósferas, si la TcPO<sub>2</sub> era menor de 50 mmHg mostraba consistentemente falla en la cicatrización, a diferencia de quienes en la TcPO<sub>2</sub> se incrementaba a más de 100 mmHg, la cicatrización era esperada en comparación con el grupo control. Otros estudios que evaluaban la cicatrización y la oxigenación hiperbárica demostraron resultados similares.<sup>16</sup>

La hipoxia influye en todos los demás factores que impiden una cicatrización adecuada y que la oxigenación hiperbárica puede revertir, como se menciona enseguida.

**Producción de colágeno.** Un paso básico en la producción de colágeno es la hidroxilación de la prolina, que requiere oxígeno para que se lleve a cabo la elaboración de dicha proteína. Al disminuir la concentración de oxígeno, el colágeno no se produce o el que se produce es de mala calidad, débil. Se ha demostrado que el tratamiento con oxígeno hiperbárico incrementa la concentración de colágeno al estimular a los fibroblastos para el incremento de dicha producción.<sup>15</sup>

**Angiogénesis.** La hipoxia y el lactato son los factores más importantes para “disparar” los mecanismos de señales en la neoformación de vasos sanguíneos (factores de crecimiento endotelial y celulares), pero cuando dichos factores se perpetúan, estas señales se apagan. Esto lo observamos clínicamente en los pacientes que tienen insuficiencia arterial, nunca desarrollan nuevos vasos sanguíneos. Es necesaria la hipoxia inicialmente, pero con estímulos de hiperoxia que provoca un diferencial de presión de oxígeno entre la yema vascular y el tejido circundante. Se ha demostrado que a mayor diferencial, mayor crecimiento de dichas yemas vasculares.<sup>16</sup>

La oxigenación hiperbárica incrementa dicho diferencial de concentración yema vascular-tejido. Además, se ha reportado que la oxigenación hiperbárica incrementa la expresión de factores de crecimiento (y de sus receptores) que son básicos en el desarrollo de la angiogénesis.<sup>5</sup> Hopf y sus colaboradores evaluaron la angiogénesis y el oxígeno hiperbárico en un modelo murino, y el crecimiento vascular, que resultó en incremento significativo de la angiogénesis debido a la hiperoxia.<sup>17</sup>

**Infección contra anaerobios.** Al principio, las lesiones de pie diabético son monobacterianas y pueden complicarse con otros gérmenes debido a la disminución del potencial de óxido-reducción, dando lugar a infecciones por gérmenes anaerobios, al tener tensión de oxígeno tisular menor de 20 mmHg, específicamente por *Clostridium perfringens*. Este es una bacteria grampositiva, anaerobia, esporulada, formadora de gas, y productora de más de 20 enzimas que destruyen el tejido, entre ellas la alfa toxina (lecitinasa). La bacteria existe en nuestro organismo (colon) en forma saprófita, no patógena. ¿Qué es lo que origina que se vuelva tan agresiva?, la disminución de la concentración de oxígeno.

no, provoca que esta bacteria adopte su forma agresiva e inicie la formación de las enzimas líticas. El tratamiento con oxígeno hiperbárico, junto con la desbridación, disminuye la carga bacteriana, impide que estas bacterias puedan multiplicarse, e inhibe la producción de toxinas al tener una concentración de oxígeno tisular por arriba de 100 mmHg (se han llegado a medir hasta 400 mmHg). En el decenio de 1960 los primeros estudios científicos del uso del oxígeno hiperbárico en enfermedades no disbáricas, se concentraron en este tema,<sup>18</sup> teniéndose infinidad de trabajos científicos donde en la infección por gérmenes anaerobios es factible el uso de oxígeno hiperbárico en forma adjunta (así como en la mayoría de las indicaciones de la oxigenación hiperbárica, rara vez como tratamiento único), al tratamiento convencional de cirugía y antibióticos. Nunca su uso, se insiste, deberá ser tratamiento único, y esta tecnología deberá siempre considerarse adjunta al tratamiento convencional. Debido a los resultados satisfactorios deberá considerarse, en nuestra opinión y la de algunos autores, parte fundamental en la cadena terapéutica de esta enfermedad, al igual que las desbridaciones, curaciones, antibióticos, etc, si falta cualquiera de ellos, el resultado final será malo.<sup>19</sup>

No existen dudas sobre su indicación no solo preferente, sino urgente, en los pacientes que desarrollen una mionecrosis clostridial-gangrena gaseosa.

Es muy importante tener presente que su aplicación no debe descuidar o retrasar el tratamiento antibiótico y quirúrgico. La oxigenación hiperbárica aporta beneficios importantes al tratamiento de la mionecrosis clostridial, ya que se ha demostrado que los clostridios detienen su crecimiento a una presión de 3 ATA, aunque este efecto cesa al retornar a un ambiente normal. Estudios *in vitro* demuestran que la oxigenación hiperbárica tiene un efecto bacteriostático, aunque este efecto benéfico se inhibe cuando en la sangre y el músculo desvitalizado hay catalasas, por lo que para que la oxigenación hiperbárica actúe de forma óptima es necesario desbridar la zona, eliminando restos hemáticos y tejido necrótico.

En una revisión de 20 series clínicas, que incluyen más de 1200 pacientes, se comunica que la oxigenación hiperbárica reduce la mortalidad de 45% sin oxígeno hiperbárico a 23% cuando ésta se utiliza.<sup>20</sup>

En un estudio aleatorio y controlado en perros se demuestra que la mortalidad obtenida con el tratamiento

convencional (cirugía y antibióticos) es del 30%, y que disminuye a un 5% cuando se recurre a la oxigenación hiperbárica.<sup>21</sup>

#### Otros efectos

- Efecto hemorreológico parecido al efecto de la pentoxifilina.<sup>1,4</sup>
- Disminuye el edema, porque al disminuir el flujo sanguíneo de las arteriolas (vasoconstricción refleja) en 20% debido a la hiperoxemia y no afectar la salida del flujo venoso, lo que disminuye la concentración de líquidos a nivel tisular e intercelular (edema), pero como la presión parcial de oxígeno es tan alta, dicha disminución del flujo NO es hipoxémica.<sup>4</sup>
- Potencialización de algunos antibióticos: algunos aminoglucósidos, quinolonas y sulfas no tienen actividad en ausencia de oxígeno.<sup>22</sup>
- Efecto regulador en lesiones de isquemia-reperfusion provocadas, principalmente, por la adhesión de polimorfonucleares y endotelio, que inicia la cascada proinflamatoria sistémica.<sup>23,24</sup> La oxigenación hiperbárica inhibe la unión de dichas estructuras al bloquear las moléculas de adhesión intracelular (ICAM 1 y 2) del endotelio, así como la beta 2 integrina del polimorfonuclear,<sup>23</sup> por lo que al no existir dicha unión no existe proceso proinflamatorio que provee los cuadros severos posterior a lesiones isquémicas que son reperfundidas, léase infartos trombolizados del miocardio, pacientes en estado de choque y reanimados, reimplante de extremidades, donación órganos, etc. Sobre las posibilidades terapéuticas del oxígeno hiperbárico en este mecanismo se han dirigido las baterías de los investigadores, para orientar con estos conocimientos y aplicarlos clínicamente.

La oxigenación hiperbárica no puede considerarse una opción terapéutica ausente de complicaciones (como todas las demás herramientas que existen) pero si se ponen en práctica las medidas de seguridad, estas se reducen. Los efectos adversos por la oxigenación hiperbárica son raros pero han sido reportados: dolor de oídos (2-4%), senos paranasales (menos 2%) y pulmones (incidencia de neumotórax menos de 1 en un millón de tratamientos). Algunos pacientes refieren incremento de la miopía (10%), reversible al suspender el tratamiento, convulsiones por irritación cortical secundaria a la hiperoxia en 0.03%, apenas. La

claustrofobia, más que una complicación, deberá ser una contraindicación relativa al recibir este tratamiento.<sup>5</sup>

### Algunos estudios y resúmenes en apoyo del uso de la oxigenación hiperbárica en lesiones graves de pie diabético

- Faglia y sus colaboradores, en 1996, publicaron un estudio prospectivo, controlado, de oxigenación hiperbárica frente a un grupo control de 33 pacientes tratados convencionalmente. Sólo encontraron mejores resultados en cuanto al número de pacientes que precisaban amputaciones mayores (33.8 vs 8.3%) en los pacientes con úlceras grado III y IV de Wagner.<sup>25</sup>
- Cianci y col, primero en 1991 y posteriormente en 1997, comunican resultados exitosos (sin necesidad de amputación) en 78-89% de pacientes grado IV de Wagner tratados con oxigenación hiperbárica demostrando asimismo que el costo de la oxigenación hiperbárica es inferior al de la amputación (incluso sin tener en cuenta el costo de la rehabilitación posterior).<sup>26,27</sup>
- Allen, en 1998, en un estudio prospectivo, aunque sin grupo control, en el que incluyeron 85 pacientes con pie diabético y riesgo de amputación, obtiene buenos resultados en 78% de casos (curación en 65% y mejoría en 13%).<sup>28</sup>
- Kalani y col, en el año 2002, en un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado a largo plazo (3 años), comparó 2 grupos homogéneos, con y sin tratamiento con oxigenación hiperbárica, demostraron menor tasa de amputaciones (33% vs. 12%) y tiempo de cicatrización más rápido.<sup>29</sup>
- En 2004, los autores de la Guía de tratamiento de pie diabético de la Sociedad Norteamericana de Enfermedades Infecciosas (IDSA en USA) la calificaron como nivel de Evidencia BI “Moderada evidencia basada en más de un estudio clínico controlado y aleatorizado, que apoya la recomendación para su uso, por lo general debe ofrecerse”.<sup>9</sup>
- En 2005, Kranke y sus colaboradores revisaron sistemáticamente las publicaciones donde se usaba oxígeno hiperbárico en “heridas crónicas” de 1996 a 2003, que incluían cinco ensayos clínicos controlados, aleatorizados. Los autores llegaron a la conclusión de que la oxigenación hiperbárica en úlceras de pie diabético “reduce significativamente el riesgo de amputación

mayor y que puede proveer la posibilidad de cicatrizar al año”. También agregaban que “este estudio sugería que la aplicación de oxígeno hiperbárico en estos pacientes estaba justificada en la medida que hubiera la facilidad de esta tecnología”.<sup>30</sup>

- En 2008, la Agencia Canadiense de control de Medicamentos y Tecnología en Salud publicó una conclusión similar con el reporte “Tratamiento de oxígeno hiperbárico adjunto para úlceras diabéticas”. En ese reporte, la oxigenación hiperbárica junto con el tratamiento de úlceras de pie diabético fue más efectiva y cicatrizaba más heridas comparadas con el tratamiento estándar, subsecuentemente, disminuía la incidencia de las amputaciones mayores de extremidades (11% en el grupo oxígeno hiperbárico *versus* 32% en el grupo de cuidados estándar). Esta misma revisión calculó que el beneficio económico era mayor en el grupo tratado con oxígeno hiperbárico *versus* el grupo de cuidados estándar (\$40,695 vs \$49,786) e incrementaba “la calidad de años de vida” (3.64 vs 3.01).<sup>30,31</sup>

### CONCLUSIÓN

La oxigenación hiperbárica puede parecerles a muchos un tratamiento “exótico” y fuera de sus posibilidades pero, como puede leerse, es una de las herramientas médicas más efectivas y seguras que pueden reducir la amputación mayor de extremidades de pacientes con pie diabético infectado grave. Es una opción de tratamiento estadísticamente comprobada y con apoyo de estudios en medicina basada en evidencias, siempre y cuando sea utilizado en forma conjunta con el tratamiento convencional, sin sustituir (ni retrasar) a la revascularización cuando sea necesaria ni la desbridación quirúrgica y las curaciones subsecuentes. Contrario a lo que muchos piensan, agregar oxígeno hiperbárico al tratamiento convencional del pie diabético infectado grave, además de disminuir los índices de amputación, resulta más barato que el tratamiento estándar al disminuir los días de estancia hospitalaria, medicamentos, uso de quirófanos, etc. como lo demuestra el estudio de la Agencia Canadiense para Control de Medicamentos y Tecnología en Salud.<sup>31</sup> Con respecto a la disponibilidad de una cámara hiperbárica, en México existen más de 150 cámaras instaladas y funcionando (Hospital General del Centro Médico La Raza del IMSS, Hospital General de la SSA de la Ciudad de México, Hos-

pital Central Militar, en varios hospitales navales), y en diferentes instituciones particulares (Hospitales del Grupo Ángeles, Hospital Español, etc.) y otras instaladas extra hospitalariamente, como nuestros Centros de Medicina Hiperbárica Los Mochis y Hermosillo.

El tratamiento del pie diabético es una cadena de herramientas científicamente aprobadas, si falta una de ellas el resultado será malo. La oxigenación hiperbárica puede considerarse un eslabón más de esa cadena. Esta tecnología no es “la cura-todo” ni la panacea, y el uso inadecuado que algunos médicos hacen de la cámara hiperbárica es bajo su responsabilidad solamente, conducta que siempre deberá ser puntualizada negativamente, pero que no debe ser una causa de ataque a las bondades de esta tecnología.

#### REFERENCIAS

- Feldmeier JJ, et al. Hyperbaric oxygen 2003, Indications and results: UHMS Hyperbaric oxygen therapy committee report. Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2003.
- Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WK, et al. Life without blood. A study of the influence of high atmospheric pressure. *J Card Surg* 1960;1:133-146.
- Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements. In: Davis JC, Hunt TK, ed. *Problem wounds: the role of oxygen*. New York: Elsevier, 1988;p:15-52.
- Sánchez C, García L. Terapia con oxigenación hiperbárica: conceptos básicos. *Gac Med Mex* 2000;136(1).
- Michael CD, Justin F, Steinberg JS. Hyperbaric oxygen therapy as an adjunctive treatment for diabetic foot wounds: a comprehensive review with case studies. *Wounds*, jan. 2010
- Guyton AC. Transporte de oxígeno y dióxido de carbono por la sangre y líquidos corporales. En: Guyton AC. *Tratado de Fisiología Médica*. México: Interamericana, 1989;p:194-495.
- Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 6a. ed. México: Panamericana, 2008.
- Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care* 2003;26(2):491-494.
- Lipsky BA, et al. Infectious Diseases Society of America. *Diagnosis and Treatment of diabetic foot infections*. *Clin Inf Dis* 2004;39(7):885-910.
- Reiber GE Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: Bowker JH Pfeifer MA eds. *The diabetic foot*. St Louis: Mosby, 2001;p:13-32.
- Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003;26(6):1790-1795.
- Piwernetz K, Home PD, Snorgaard O, Antsiferov M, et al. Monitoring the targets of the St. Vincent Declaration and the implementation of quality management in diabetes care: the DIABCARE initiative. The DIABCARE Monitoring Group of the St. Vincent Declaration Steering Committee. *Diabet Med* 1993;10:371-377.
- Lipsky B, et al. Optimización del tratamiento antimicrobiano en infecciones del pie diabético. *Drugs* 2007;67(2):195-214.
- Edwards J. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. *Cochrane Library Plus* 2006 (4).
- American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1995. *Diabetes Care* 1995;18 (Suppl 1):196.
- Wattel FE, Mathieu DM, Fossati P, Nevriere RR, Coget JM. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot lesions: search for healing predictive factors. *J Hyperbar Med* 1991;6:263-267.
- Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP, et al. Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen* 2005;13(6):558-654.
- Brummelkamp W, Hogen D, Boerema I. Treatment of anaerobic infections clostridial myositis by drenching the atmospheric pressure. *Surgery* 1961;49:299-302.
- Morales G, et al. Fundamento y utilidad de la oxigenoterapia hiperbárica en cirugía general. *Arch Cir Gen Dig* 2003 jun.
- Rudge FW. The role of hyperbaric oxygenation in the treatment of clostridial myonecrosis. *Mil Med* 1993;158(2):80-83.
- Demello FJ, Haglin JJ, Hitchcock CR. Comparative study of experimental *Clostridium perfringens* infection in dogs treated with antibiotics, surgery, and hyperbaric oxygen. *Surgery* 1973;73(6):936-941.
- Kingthorn DR, Fiegel VD, et al. Oxygen as an Antibiotic. *Arch Surg* 1990;97-100.
- Thom SR. Functional Inhibition of Leukocyte 132 Integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;123:248-256.
- Mileski WJ, Silkes P, et al. Inhibition of Leukocytes Adherences and Susceptibility to the Infection. *J Surg Res* 1993;54(4):349-354 (abstract).
- Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevantely ischemic diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 1996;19:1338-1343.
- Cianci P, Petrone G, Green B. Adjunctive hyperbaric oxygen in salvage of the diabetic foot. *Undersea Biomedical Research* 1991;18:108.
- Cianci P, Hunt TK. Long-term results of aggressive management of diabetic foot ulcer suggest significant cost effectiveness. *Wound Repair Regen* 1997;5:141-146.
- Allen M. The treatment of leg ulcer with hyperbaric oxygen therapy. *J Tissue Viabil* 1998;1:42-47.
- Kalani M, Jomeskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications* 2002;16:153-158.
- Zuzuki K. A guide to hyperbaric oxygen-therapy for diabetic foot wound. *Podiatry Today* 2002;20(12).
- Chuck AW, Hailey D, Jacobs P, Perry DC. Cost-effectiveness and budget impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2008;24(2):178-183.

## Pasado, presente y futuro de la terapia antitrombótica

Luis Fernando García-Frade Ruíz\*

### RESUMEN

El fenómeno trombótico constituye, en nuestros días, la principal causa de muerte en países desarrollados y en el nuestro.<sup>1</sup> Los avances en el conocimiento respecto al sistema de la coagulación, en su fase plaquetaria y en la cascada plasmática, han impulsado el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas que permiten, hoy día, obtener un diagnóstico específico de los factores de riesgo para trombo y la detección de alteraciones congénitas (trombofilias primarias).<sup>1,2</sup> El gran espectro clínico del fenómeno trombótico, como la trombosis venosa profunda, la tromboembolia pulmonar (en la actualidad se incluyen como una misma entidad en enfermedad tromboembólica venosa), la enfermedad coronaria, enfermedad carotídea, isquemia cerebral transitoria, accidente cerebrovascular, trombosis venosa cerebral, enfermedad arterial periférica, trombosis mesentérica, enfermedad renovascular, etc.; así como la gran lista de factores de riesgo, como: embarazo, puerperio, cirugía mayor, cirugía ortopédica, enfermedad maligna, fibrilación auricular, inmovilización, uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, enfermedades autoinmunitarias (como: síndrome antifosfolipídico, enfermedad de Behcet, etc.), obesidad, aterosclerosis, sepsis, viajes prolongados, diabetes mellitus, síndrome nefrótico, etc.; innovación de agentes farmacológicos para prevención y secundario de estos padecimientos se resume en la necesidad que tenemos todos los profesionales de la salud de la actualización en los conocimientos de esta enfermedad.

La terapia antitrombótica se divide, de manera general, en medidas mecánicas y farmacológicas. Entre las primeras están: las medias compresivas, la ambulación temprana, compresión neumática intermitente, ejercicios antitrombóticos y los dispositivos, como la colocación de filtro en la vena cava inferior (transitorio o definitivo) y la colocación de endoprótesis vasculares.<sup>3</sup>

En este artículo se detallan las características de los distintos agentes farmacológicos y se abarca el pasado, presente y futuro de la terapia antitrombótica. (Para la mejor comprensión de este artículo se recomienda al lector revisar el sistema normal de la coagulación.)

**Palabras clave:** terapia antitrombótica, ASA, tienopiridinas, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la glicoproteína lib/IIIa, inhibidores directos de la trombina

### ABSTRACT

The thrombotic phenomenon is, in our days, the leading cause of death in developed countries and nuestro.<sup>1</sup> advances in knowledge about the clotting system, phase platelet and plasma cascade, have driven the development of new diagnostic techniques that allow today to obtain a specific diagnosis of the risk factors for thrombus detection and congenital abnormalities (thrombophilias primary) <sup>1,2</sup> The large clinical spectrum of thrombotic phenomena, such as deep vein thrombosis, thromboembolism lung (now included as a single entity in venous thromboembolic disease), coronary artery disease, carotid disease, transient ischemic attack, stroke, cerebral venous thrombosis, peripheral arterial disease, mesenteric thrombosis, renovascular disease, etc., and the long list of risk factors such as pregnancy, postpartum period, major surgery, orthopedic surgery, malignant disease, atrial fibrillation, immobilization, use of oral contraceptives or hormone replacement therapy, autoimmune diseases (such as antiphospholipid syndrome, Behcet's disease, etc. ), obesity, atherosclerosis, sepsis, prolonged travel, diabetes mellitus, nephrotic syndrome, etc., innovation and pharmacological agents for secondary prevention of these diseases is summarized in the need for us all health professionals in the update knowledge of this disease.

Antithrombotic therapy is divided, in general, in mechanical and pharmacological measures. Among the former are: compression stockings, early ambulation, intermittent pneumatic compression, antithrombotic exercises and devices, such as placing a filter in the inferior vena cava (temporary or permanent) and stenting vasculares.<sup>3</sup>

This article details the features of different pharmacological agents and covers the past, present and future of antithrombotic therapy. (For a better understanding of this paper recommends the reader review the normal coagulation system.)

**Key words:** antithrombotic therapy, ASA, thienopyridines, phosphodiesterase inhibitors, glycoprotein IIb / IIIa inhibitors, direct thrombin

\* Médico internista. Coordinador de Enseñanza del Hospital San Ángel Inn del Sur, México DF.

Correspondencia: Dr. Luis Fernando García Frade Ruiz. Correo electrónico: doctorfrade@gmail.com

Este artículo debe citarse como: García-Frade RLF. Pasado, presente y futuro en la terapia antitrombótica. Med Int Mex 2010;26(3):383-389.

### Agentes con acción en la fase plaquetaria de la coagulación

#### Ácido acetilsalicílico

**E**l ácido acetilsalicílico es un derivado de *Salix alba*, mismo que después de haberse utilizado con fines antipiréticos durante varios años, no fue sino hasta la década de 1940 que se conocieron sus efectos hemo-

rrágicos y veinte años después se reconoció que dichos efectos eran mediados a través de las plaquetas. En 1971 se conocieron sus efectos en la vía del ácido araquidónico, en 1975 su inhibición sobre el tromboxano  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>) y en 1978 se reconoció que su efecto sobre la ciclooxigenasa 1 (COX-1) era a través de acetilación.<sup>4</sup>

El TXA<sub>2</sub> es un potente agonista de la activación plaquetaria, mismo que se forma a partir del ácido araquidónico a través de la enzima COX-1. El ácido acetilsalicílico inhibe la COX-1 de manera irreversible mediante acetilación, con lo que previene la formación de TXA<sub>2</sub> y así disminuye uno de los varios agonistas plaquetarios que existen, por lo que no inhibe por completo la función plaquetaria. La dosis antitrombótica del ácido acetilsalicílico es de aproximadamente 100 mg. Una dosis única diaria es suficiente para inhibir la función de la plaqueta a lo largo de su vida (8 a 12 días).<sup>4,6,7,8</sup>

El ácido acetilsalicílico se absorbe rápidamente a partir del tubo digestivo, alcanza un pico máximo a las dos horas y tiene una vida media de 2 a 15 h, dependiendo de la dosis. El inicio de la acción antiplaquetaria es rápido, cerca de 30 minutos.<sup>4</sup>

El principal efecto adverso del ácido acetilsalicílico es la hemorragia, con una incidencia de sangrado gastrointestinal mayor de 1 a 2 por cada 1000 pacientes al año.<sup>4</sup>

Es posible que ciertos subgrupos de pacientes muestren resistencia a los efectos antitrombóticos del ácido acetilsalicílico, quizá por mutaciones en la COX-1, por aumento en la liberación de TXA<sub>2</sub> a partir de la COX-2, hiperactividad plaquetaria (diabetes), aumento de la adhesión plaquetaria (cambios en el receptor del colágeno), entre otros.<sup>5</sup>

Entre las contraindicaciones para la prescripción del ácido acetilsalicílico se encuentran: hipersensibilidad a los salicilatos, enfermedad ácido péptica activa, antecedente de asma inducida por salicilatos (por ejemplo triada de Sampter), uso combinado con metotrexato a dosis de 15 mg a la semana o mayor, diátesis hemorrágica, último trimestre del embarazo e insuficiencia renal o hepática.<sup>4,9</sup>

El ácido acetilsalicílico continúa siendo el antiagregante plaquetario por excelencia para la mayor parte de las indicaciones. En la actualidad se comercializa en combinación con dipiridamol y está indicado para la prevención secundaria de evento cerebrovascular isquémico. La combinación de ácido acetilsalicílico con otros antiagregantes plaquetarios incrementa el riesgo de sangrado, tal y como se ha demostrado en varios estudios (MATCH, PROFESS).<sup>9</sup>

## **Tienopiridinas**

### **Clopidogrel**

Los metabolitos de las tienopiridinas, la ticlopidina y el clopidogrel inhiben de manera selectiva el ADP que induce la agregación plaquetaria. La ticlopidina se abandonó por sus efectos adversos, neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica. El clopidogrel, a través de su metabolismo hepático, conduce a la generación de su metabolito activo que altera de manera irreversible al receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, mismo que requiere ser activado para que se lleve a cabo la agregación plaquetaria. El inicio de su acción antiplaquetaria es lento; sin embargo, ésta puede alcanzarse con dosis altas del fármaco (300 a 600 mg), tras lo cual se puede detectar su efecto, aproximadamente, a las dos horas posteriores a su administración. La dosis de mantenimiento es de 75 mg al día y la función plaquetaria regresa a la normalidad después de siete días de haberse suspendido el fármaco.<sup>4</sup>

Su uso se asocia con una incidencia de hemorragia gastrointestinal de 2%. La contraindicación absoluta para su uso es el sangrado. Al igual que con el ácido acetilsalicílico, es posible que exista resistencia a su efecto antiplaquetario en ciertas poblaciones.<sup>4</sup>

### **Prasugrel**

El prasugrel es un reciente inhibidor irreversible del receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, con rápida y completa absorción por vía oral. Posterior a su absorción intestinal es rápidamente hidrolizado a través de esterasas a un metabolito intermedio que requiere oxidación dependiente de CYP para generar su compuesto activo. En un estudio con 13,608 pacientes con angina inestable e infarto de miocardio a quienes se realizó intervención coronaria percutánea programada, el prasugrel disminuyó de manera significativa el riesgo de recurrencia de infarto y trombosis del *stent*, comparado con el clopidogrel, por lo que fue aceptado por la FDA el 10 de Julio del 2009 luego de 18 meses de revisión para su indicación en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio con intervención coronaria percutánea. La dosis acostumbrada de mantenimiento es de 10 mg al día y se sugiere reducir a 5 mg al día en pacientes con peso corporal menor de 60 kg con el fin de disminuir el riesgo de sangrado. Debe evitarse su indicación en pacientes de edad avanzada, excepto en situaciones de muy alto riesgo.<sup>11,12</sup>

La activación de clopidogrel y de prasugrel requiere de isoenzimas CYP, por lo que su actividad puede verse afectada por polimorfismos genéticos.<sup>11</sup>

**Ticagrelor**

Es un nuevo agente oral que actúa como inhibidor directo y reversible del receptor  $P_2Y_{12}$ , con un inicio de acción más rápido y mayor efecto inhibitorio sobre la función plaquetaria, en comparación con el clopidogrel. El ticagrelor se absorbe rápidamente en el intestino. Su vida media es de 7 a 8 horas y tiene la característica de no requerir biotransformación hepática para adquirir su forma activa. En el mes de septiembre de 2009 se publicaron, en el *New England Journal of Medicine*, los resultados del estudio multicéntrico PLATO, mismo que se comparó con ticagrelor *versus* clopidogrel para la prevención de eventos cardiovasculares en 18,624 pacientes. En dicho estudio se concluyó que en los pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, el tratamiento con ticagrelor, comparado con clopidogrel redujo de manera significativa el rango de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio y cerebral sin aumento en el riesgo de sangrado mayor, pero con incremento en el riesgo de sangrado no relacionado con el procedimiento coronario.<sup>13,14</sup>

**Inhibidores de la fosfodiesterasa****Dipiridamol**

El prototipo de este grupo de antiagregantes plaquetarios lo constituye el dipiridamol, que inhibe la función plaquetaria a través de un complejo mecanismo de acción que incrementa el AMPc/GMPc con la consecuente inhibición del transportador de adenosina y de fosfodiesterasas, lo que potencializa los efectos del óxido nítrico y estimula la producción de prostaciclina.<sup>4</sup>

**Cilostazol**

El cilostazol es un potente inhibidor selectivo de la isoenzima fosfodiesterasa-3 que inhibe agonistas plaquetarios y de  $TXA_2$ .<sup>4</sup> El cilostazol se indica de manera principal en la enfermedad arterial periférica, a la dosis de 100 mg dos veces al día y está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que su uso se asocia con un efecto proarritmogénico.

**Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa**

La glicoproteína IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) es el receptor más abundante en la superficie plaquetaria a la que se une el fibrinógeno, posterior a la adhesión y liberación granular plaquetaria. Puesto que es un fibrinógeno bivalente se lleva a cabo una unión cruzada de plaquetas a través de la Gp IIb/IIIa.<sup>1</sup>

A diferencia del ácido acetilsalicílico, el efecto antiplaquetario de los inhibidores de la Gp IIb/IIIa es reversible, por lo que su efecto sólo está presente mientras el fármaco está unido al receptor de la plaqueta. Debido a lo anterior y a la vida media corta de ambos fármacos se administran por vía intravenosa continua.<sup>4</sup>

**Abciximab**

El abciximab es un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal humano 7E3. Su efecto antiplaquetario se observa a los 10 minutos posteriores al inicio de su administración y posee una vida media de 10 a 30 min. El tiempo de sangrado se normaliza entre una y cuatro horas posteriores a su interrupción y se depura, principalmente, por la orina.<sup>4</sup>

**Tirofiban y eptifibatide**

El tirofiban es un peptidomimético sintético que mimetiza al fibrinógeno y se une a la Gp IIb/IIIa con alta afinidad. Posee una vida media de 2 h y la mayor parte se depura por la orina. El eptifibatide es un heptapéptido cíclico sintético que posee una vida media de 2.5 h y la mitad de su compuesto activo se depura por la orina.<sup>4</sup>

Puede haber trombocitopenia grave durante la administración de estos fármacos, de manera especial con el abciximab (5% de los casos), por lo que se recomienda vigilar la cuenta plaquetaria a las 4 y 24 h posteriores al inicio de su administración.<sup>4</sup>

**Agentes con acción en la fase plasmática de la coagulación**

Varios agentes con acción primordial sobre algún o algunos elementos de la fase plasmática de la coagulación también pueden, de manera indirecta, actuar sobre la función plaquetaria. Al suceder ambas fases de manera simultánea en el organismo, existen elementos que las unen, como es el caso de la trombina.<sup>4</sup>

Ejemplo de lo anterior lo constituye la heparina no fraccionada, la que a altas dosis prolonga el tiempo de sangrado por su efecto antitrombina y por provocar falla en la acción del factor de von Willebrand sobre las plaquetas, con lo que se afecta la adhesión de las mismas.

**Heparina no fraccionada**

La heparina no fraccionada (NHF) realiza su actividad anticoagulante a través de un pentasacárido con alta

afinidad por la antitrombina III, aumentando su poder inhibitorio sobre las enzimas de la cascada de la coagulación, incluido al factor Xa. La dificultad para estandarizar su dosis depende de varios factores, como la gran variedad de proteínas a las que se une, el efecto neutralizante del factor plaquetario-4 y de que tanto su biodisponibilidad como su bioactividad varían, incluso, con el horario, lo que obliga el monitoreo frecuente del tiempo parcial de tromboplastina (TPT).<sup>4,15,16</sup>

Entre sus posibles efectos adversos destacan el riesgo de sangrado, trombocitopenia, osteoporosis, incremento de las enzimas hepáticas, hipoaldosteronismo secundario, reacciones de hipersensibilidad y necrosis cutánea.<sup>17</sup>

### Heparinas de bajo peso molecular

A finales de la década de 1970 apareció la primera heparina de bajo peso molecular (HBPM) con actividad antitrombótica. Estas tienen su origen en la heparina no fraccionada y al igual que ésta actúan a través de su afinidad por la antitrombina III. Entre las ventajas que ofrecen en relación con la heparina no fraccionada son mayor biodisponibilidad, administración subcutánea, mayor vida media con respuesta sobre la coagulación predecible de acuerdo con el peso del paciente, su resistencia a la neutralización por el factor plaquetario-4 y su menor efecto sobre la función plaquetaria. El riesgo de hemorragia, trombocitopenia y osteoporosis es menor con las heparinas de bajo peso molecular.<sup>18-27</sup>

Las heparinas de bajo peso molecular se mantienen junto con la heparina no fraccionada, el fondaparinux y los antagonistas de la vitamina K (dependiendo de la indicación) como los agentes antitrombóticos recomendados para la mayoría de los casos en la octava edición de las *Guías de terapia antitrombótica del American College of Chest Physicians (ACCP)* de 2008. Sin embargo, la enoxaparina y la warfarina constituyen actualmente los fármacos con los que se comparan los recientes anticoagulantes orales.

### Fondaparinux

El fondaparinux es una heparina sintética que inhibe de forma selectiva al factor Xa tras su unión con la antitrombina. Su acción depende de las concentraciones de antitrombina endógena, se administra por vía subcutánea y posee una vida media de 14 a 20 h. Se administra una vez

al día y, al igual que las heparinas de bajo peso molecular no requiere monitorizar los tiempos de coagulación por laboratorio.<sup>4</sup>

### Antagonistas de la vitamina K

Los factores “vitamina K dependientes” (II, VII, IX y X) requieren de ésta última para adquirir su actividad biológica. La vitamina K induce una conversión postranslacional de residuos de glutamato, tras lo cual se une el calcio a ciertas proteínas, con lo que los factores de la coagulación sufren un cambio conformacional requerido para unirse a varios cofactores activos.<sup>4</sup>

Existen dos grupos de antagonistas de la vitamina K: los derivados de la 4 hidroximarina y los derivados del indano-1,3-diona (fenindiona). Los primeros son los de elección debido a que ocasionan menos efectos adversos no hemorrágicos.

La warfarina es una mezcla racémica de estereoisómeros (formas R y S), en donde la forma S es la que muestra mayor potencia, con un pico máximo de absorción a los 90 minutos y una vida media de entre 36 y 42 h. La forma S se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático p450 (CYP2C9), de ahí sus múltiples interacciones con fármacos, alimentos y hierbas, lo que genera la necesidad de una vigilancia estrecha del tiempo de protrombina.

Los antagonistas de la vitamina K generan una paradoja bioquímica durante los primeros días de su administración ya que además de inhibir la activación de los factores de la coagulación, inhiben también anticoagulantes naturales, como la proteína C y S. El efecto anticoagulante de estos agentes se alcanza entre 36 y 72 h posteriores a su administración.

Al igual que en la mayor parte de los agentes antitrombóticos, el principal efecto adverso de la cumarina es el sangrado. Esta última puede provocar, además, necrosis cutánea, como una de sus complicaciones no hemorrágicas secundaria a disminución de las concentraciones de proteína C.<sup>28-31</sup>

### Inhibidor oral directo del factor Xa

#### Rivaroxabán

El factor Xa cataliza la conversión de protrombina a trombina. El rivaroxabán constituye el primer inhibidor oral

directo del factor Xa, al cual inhibe de manera específica y altamente selectiva. Rivaroxabán no ejerce un efecto directo sobre la trombina, sino que regula la generación de ésta a través de la inhibición de la actividad del factor Xa y sin necesidad de unirse a la antitrombina, a diferencia del fondaparinux. El fármaco oral se absorbe rápidamente después de su administración y la concentración máxima se alcanza de 2 a 4 horas con una vida media de 7 a 11 horas. Aproximadamente dos tercios del fármaco activo se convierten a su forma inactiva en el hígado (CYP3A4 y P-gp) y se eliminan tanto por vía renal como fecal. El otro tercio restante se elimina por la orina sin cambios.

La administración simultánea de inhibidores del CYP3A4 y P-gp (como azoles-antimicóticos o inhibidores de la proteasa VIH) puede aumentar la concentración plasmática de rivaroxabán, con riesgo de hemorragia. Tanto el tiempo de protrombina como el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) se ven afectados con la administración del fármaco; sin embargo, no es necesario monitorear los parámetros de coagulación durante el tratamiento.

En la actualidad se recomienda indicarlo como profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en reemplazo total de cadera (estudios RECORD1 y RECORD2) así como en reemplazo total de rodilla (estudios RECORD3 y RECORD4). La dosis es de 10 mg al día y se debe iniciar de 6 a 10 horas después de la cirugía, siempre que se haya alcanzado la hemostasia.<sup>32-35</sup>

Su administración está contraindicada en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a rivaroxabán o alguno de sus excipientes.
- Hemorragia activa.
- Enfermedad hepática significativa asociada con coagulopatía.
- Mujeres embarazadas y en lactancia.

#### **Inhibidores directos de la trombina**

Los distintos inhibidores directos de la trombina difieren en sus sitios específicos de unión con esta última y poseen distintas formas de liberación, metabolismo y excreción. Los inhibidores directos de la trombina son: hirudina, bivalirudina, argatroban, melagatran y su prodroga oral (ximelagatran; actualmente en desuso por su hepatotoxicidad) y el etexilato de dabigatrán.<sup>36,37,38</sup>

#### **Dabigatrán**

El etexilato de dabigatrán es un reciente inhibidor directo de la trombina. Es la prodroga del compuesto activo, dabigatrán, el cual se une de manera directa y reversible a la trombina, con elevada afinidad y especificidad. Este se elimina principalmente por vía renal (80%), sin participación del CYP450, por lo que presenta una baja interacción con medicamentos y alimentos. Su administración es oral a dosis fija y no requiere monitoreo por estudios de laboratorio.

El etexilato de dabigatrán se recomienda para la prevención primaria de enfermedad tromboembólica venosa en reemplazo total de cadera y de rodilla (estudios RE-NOVATE y REMODEL respectivamente).

La dosis recomendada en cirugía ortopédica mayor es de 220 mg una vez al día (dos cápsulas de 110 mg). Su administración se inicia con la mitad de la dosis (110 mg) de 1 a 4 horas después de la cirugía y a partir de ahí se continúa con la dosis de mantenimiento. La recomendación actual es extender la terapia anticoagulante por 28 a 35 días en el caso de cirugía de cadera y por 6 a 10 días en el caso de reemplazo de rodilla.<sup>39,40</sup>

El 30 de agosto de 2009 se publicaron en el *New England Journal of Medicine* los resultados del estudio RELY, que comparó el dabigatrán (110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día) con warfarina en 18,113 pacientes para la prevención de eventos embólicos en quienes tenían fibrilación auricular no valvular. En dicho estudio se concluye que el dabigatrán a dosis de 110 mg se asocia con rangos similares de embolismo sistémico y accidente cerebrovascular que la warfarina y rangos menores de hemorragia mayor. La administración de dabigatrán a dosis de 150 mg se asocia con menores rangos de embolismo sistémico y accidente cerebrovascular, pero con rangos similares a la warfarina de sangrado mayor.<sup>41</sup>

El 10 de diciembre de 2009 se publicaron, en el *New England Journal of Medicine* los resultados del estudio RE-COVER que comparó dabigatrán 150 mg dos veces al día con warfarina (INR 2.0-3.0) durante seis meses en 2,564 pacientes con trombosis venosa profunda proximal aguda y sintomática o tromboembolia pulmonar. Las conclusiones de este estudio de no inferioridad fueron que: en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa el dabigatrán es tan efectivo como la warfarina con un perfil de seguridad similar y sin necesidad de monitoreo por laboratorio.<sup>42</sup>

En la actualidad están en desarrollo otros estudios para definir su utilidad en la prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa (estudios REMEDY y RESONATE).

### Agentes con acción en el sistema fibrinolítico de la coagulación

Los activadores del sistema fibrinolítico (trombolíticos) activan el plasminógeno en plasmina, misma que degrada los coágulos ya formados. Los trombolíticos utilizados con mayor frecuencia en nuestro medio son la estreptocinasa y el activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA). La estreptocinasa está indicado en infarto agudo de miocardio, en la tromboembolia pulmonar y en la trombosis venosa profunda, mientras que el rt-PA puede administrarse en infarto agudo de miocardio, en la tromboembolia pulmonar y en el infarto cerebral.<sup>4</sup>

Entre desventajas de estos agentes destacan su: disponibilidad, corto periodo de ventana para el inicio de su administración y riesgo de sangrado, entre otros. Por lo anterior, su indicación ha disminuido en los centros que cuentan con los recursos materiales y humanos para realizar intervención endovascular, misma que hoy día se ha extendido para enfermedad coronaria, cerebral, carotídea, aórtica, renovascular y pulmonar, en esta última destacan los dispositivos de succión de los trombos en el interior de la circulación pulmonar.

En la actualidad están en desarrollo varios estudios con recientes antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales, lo que con probabilidad provocará a corto plazo importantes cambios en las recomendaciones de las guías de terapia antitrombótica, en donde al definirse las sutiles diferencias de cada uno de los nuevos agentes quizá se establezcan indicaciones específicas para su prescripción.

### CONCLUSIONES

Al parecer, entramos a una nueva era en el conocimiento del fenómeno trombótico, lo que nos obliga a realizar cambios en nuestra práctica clínica en la identificación oportuna de los factores de riesgo y de los sutiles signos clínicos que, con frecuencia, manifiestan las tan variadas presentaciones de la enfermedad; cambios además en nuestro detallado y exhaustivo estudio de la causa o causas desencadenantes, así como en recurrir a los recientes agentes farmacológicos y las innovadoras técnicas mecá-

nicas endovasculares con el fin de aumentar, con su uso, la esperanza de vida de nuestros pacientes.

*“No es necesario ni posible que el paciente comprenda nuestra forma de razonar sus molestias, él sólo demanda aminorar las mismas”.*

L. Fernando García-Frade R.

### REFERENCIAS

- García-Frade LF. Sistema normal de la coagulación. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
- Vargas P, Mora T, Hurtado R. Trombofilia. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
- García-Frade LF, Arredondo J. Agentes antitrombóticos. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
- García-Frade. Profilaxis antitrombótica. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
- Schrör K. Acetylsalicylic Acid. Frankfurt: Wiley-Blackwell, 2009.
- Steinhubi S, Bhatt D, Brennan D, et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009;150:379-386.
- Berger J, Brown D, Burke G. Aspirin use, dose, and clinical outcomes in postmenopausal women with stable cardiovascular disease—the Women’s Health Initiative Observational Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:78-87.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396-404. Abstract.
- Mehta S. Aspirin for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2009;150:414-416. Abstract.
- Messmore H, Jeske W, Wehrmacher W, et al. Antiplatelet agents: Current drugs and future trends. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:87-117.
- Billett H. Antiplatelet Agents and arterial thrombosis. *Clin Geriatr Med* 2006;22:57-74.
- Fernández J, Sadaniantz B, Sadaniantz A. Review of Anti-thrombotic Agents Used for Acute Coronary Syndromes in Renal Patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:446-455.
- Pineo G, Hull R. Vitamin K Antagonists and Direct Thrombin Inhibitors: Present and Future. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:69-85.
- Owens C, Belkin M. Thrombosis and Coagulation: Operative Management of the Anticoagulated Patient. *Surg Clin N Am* 2005;85:1179-1189.
- Frenkel E, Shen Y, Haley B. The Direct Thrombin Inhibitors: Their Role and Use for Rational Anticoagulation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:119-145.

16. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114:561S-578S.
17. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001;119(1):12.
18. Ansell J, Hirsh J, Poller L. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004;126(3).
19. Scazzioti A, Altman R. El mecanismo de la hemostasia normal. *Rev Iberoamer Trom Hemost* 1994;7:95-109.
20. Shafer A. The hipercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985;102:814-828.
21. Subar M. Thromboembolic disease and anticoagulation in the elderly. *Clin Geriatric Med* 2001;17(1).
22. Whiteman T, Hassouna H. Hypercoagulable states. *Hematol/oncol Clin North Am* 2000;14(2).
23. De Estefano V, Finazzi G, Manucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-3144.
24. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: heparin. *Circulation* 1994;89:1449-1468.
25. Hyers T, Hull R, Weg J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995;108:3355-3515.
26. Lobato-Mendizabal E, Majluf-Cruz A. Trombofilia, tromboembolia y el uso de las heparinas de bajo peso molecular. *Rev Invest Clin* 2000;52(5):529-545.
27. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996;335(10):696-700.
28. Comp P, Spiro T, Friedman R, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83(3):336-349.
29. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975-980.
30. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332(25):1710-1712.
31. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336(6):393-398.
32. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992;152:1589-1595.
33. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-881.
34. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
35. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-687.
36. Hull RD, Pineo GF, Valentine KA. Treatment and prevention of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1998;24 Suppl 1:21-31.
37. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:1088-1218.
38. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. *Ann Rev Med* 1999;50:129-147.
39. Greinacher A, Lubenow N. Recombinant hirudin in clinical practice: focus on lepirudin. *Circulation* 2001;103:1479-1484.
40. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev* 1999;57:288-296.
41. Triplett DA. Current recommendations for warfarin therapy. Use and monitoring. *Med Clin North Am* 1998;82:601-611.
42. Weitz J, Hirsh J, Samara M. New Anticoagulant Drugs The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004;126.
43. Eriksson B, Borris L, Friedman R, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
44. Kakkar A, Brenner B, Dahl O, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-39.
45. Lassen M, Ageno W, Borris L, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.
46. Turpie A, Bauer K, Davidson B, et al. Comparison of rivaroxaban-an oral direct Factor Xa inhibitor-and subcutaneous enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement (RECORD4: a phase III study). European Federation of National Associations of Orthopedics and Traumatology 2008 Meeting, 29 May-1 June 2008, Nice, France Abstract F85.
47. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-956.
48. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
49. Connolly S, Ezekowitz M, Phil, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361.
50. Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2362.

## Las transfusiones de sangre y los Testigos de Jehová.<sup>1</sup> Aspectos ético-médico-legales aún no resueltos

Guillermo Murillo-Godínez\*

*"¿La Biblia siempre dice la verdad? La respuesta es clara: no. La Biblia se contradice muchas veces. Y no sólo se contradice: contiene además errores en el campo de las ciencias naturales y exactas, errores históricos y hasta errores morales, los cuales han provocado el rechazo de numerosos lectores a lo largo de la historia."*

Ariel Álvarez Valdez<sup>74</sup>

### RESUMEN

Los Testigos de Jehová están presentes en 236 países, con más de 7 millones de miembros; proclaman su doctrina en 430 idiomas y, tan sólo de una de sus publicaciones, hicieron más de 200 millones de copias, en 267 lenguas. Cada año se venden en el mundo 20 millones de ejemplares de la Biblia y, algunos pasajes de la misma, especialmente el Nuevo Testamento, han sido traducidos a 2,426 lenguas. Las transfusiones de hemáties, tan sólo entre los estadounidenses, superan la cifra de 11 millones al año. Sin embargo, entre los más de 1,000 diferentes grupos religiosos que se consideran cristianos en el mundo y que, por lo tanto, utilizan a la Biblia como libro sagrado, sólo los Testigos de Jehová, basados en su interpretación bíblica particular, se oponen a las transfusiones de componentes hemáticos como recurso terapéutico, lo que ha llevado a problemas ético-médico-legales que aún no tienen una solución precisa y adecuada, produciendo esto dilemas no resueltos en el ejercicio de la práctica médica.

**Palabras clave:** transfusiones de sangre, Testigos de Jehová

### ABSTRACT

Jehovah's Witnesses are present in 236 countries, with more than 7 million members; proclaim their doctrine in 430 languages and, only one of its publications, made over 200 million copies in 267 parlances. Annually, sold in the world 20 million copies of the Bible and some passages of it, especially the New Testament have been translated into 2,426 idioms. The red blood cell transfusions, only among Americans, exceeded the figure of 11 million a year. However, among the more than 1,000 different religious groups who consider themselves Christians in the world and, therefore, used the Bible as a sacred book, the Jehovah's Witnesses only, based on their particular biblical interpretation, preclude the transfusion of blood components as a therapeutic resource, which has led to problems ethical-medico legal not yet have a precise and effective solution, producing this unresolved dilemmas in the course of medical practice.

**Key words:** blood transfusions, Jehovah's Witnesses

\* Médico internista

Correspondencia: Dr. Guillermo Murillo-Godínez. Crisantemos 116, colonia Prados de la Capilla, Querétaro 76176, Qro. Correo electrónico: gmg@cablecomqro.com.mx

Recibido: 11 de diciembre, 2009. Aceptado: marzo, 2010.  
Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. Las transfusiones de sangre y los Testigos de Jehová.<sup>2</sup> Aspectos ético-médico-legales aún no resueltos. Med Int Mex 2010;26(4):390-396.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

Los Testigos de Jehová están presentes en 236 países;<sup>42</sup> el total de miembros, en 1993, era de 2.5 millones<sup>70</sup> y, en el 2008, de 7.1 millones;<sup>43</sup> proclaman su doctrina en 430 idiomas.<sup>44</sup> En Estados Unidos, en 1982, había 588,000 miembros y, en 1993, 730,000 miembros, en 8,200 congregaciones.

En Estados Unidos, en 1997, se transfundieron 11.4 millones de concentrados de hemáties.<sup>45</sup> Por lo anterior,

las posibilidades de interacción entre las transfusiones y los Testigos de Jehová, no son infrecuentes.

### La sangre

La sangre ha sido considerada el líquido vital por excelencia desde el principio de la historia y, por algunos, el asiento del alma. Sin embargo, es una suspensión compleja y singular; en la actualidad se conocen más de 100 sistemas de grupos sanguíneos: ABO, Rh, MN y P, Lewis, Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, Chido/Rodgers, Diego, Colton, KX, LW, Xg, etc., formados por más de 500 antígenos, de los cuales casi 300 son del Rh.<sup>24,25,26</sup>

### Los Testigos de Jehová

La versión moderna<sup>3</sup> de los Testigos de Jehová fue fundada en la década de 1870 por Charles Taze Russell (1852-1916), en Pittsburgh, Pensilvania.<sup>52</sup> Los dirigentes sucesores han sido: Joseph Franklin Rutherford (1869-1942), Nathan Homer Knorr (1905-1977), Frederick William Franz (1893-1992), Milton George Henschel (1920-2003) y, Don Aldem Adams (1925-).

Han tenido diferentes nombres a lo largo de su historia: "Russellistas", "Gente de la Aurora del Milenio", "Milenarios", "Los ungidos del Señor", "Seguidores en las pisadas de Jesús", "(Asociación Internacional de) Estudiantes de la Biblia", "Estudiantes sinceros de la Biblia", "(Asociación del) Púlpito del pueblo", "Sociedad (Bíblica) de publicaciones de la Torre del Vigía" y, "El Reino Teocrático"; a raíz de la escisión de varios grupos disidentes (Asociación de Estudiantes de la Biblia, Amanacer; Movimiento Standfast, Movimiento Paul Johnson-posteriormente, Movimiento Laico de Misiones Domésticas-, Movimiento de la Voz de Elías, Sociedad del Águila e, Instituto Bíblico Pastoral de Brooklyn), durante la directiva del juez JF Rutherford, para distinguir entre los cismáticos y los seguidores del juez, en una convención celebrada en Columbus, Ohio, en 1931, adoptaron la denominación actual, que oficialmente es *Watch Tower Bible and Tract Society*, con base en Isa 43:10-11.<sup>23,55,58,70</sup>

Las imprentas de la organización son las más grandes del mundo y se encuentran establecidas en Brooklyn, NY; sus revistas de difusión son las quincenales:<sup>64,70</sup> *La Atalaya*, *Anunciando el Reino de Jehová* (versión en español de *The Watchtower and Herald of Christ's Presence*) y *¡Despertad!* (versión en español de *Awake!*);<sup>59</sup> la primera se edita en 130 idiomas<sup>63</sup> con un tiraje de unos 12 millones

(dato de 1993)<sup>70</sup> y, la segunda, en 80 lenguas, alcanzando al inicio de la década de 1980, una circulación de más de 10 millones de ejemplares;<sup>64</sup> del libro *La verdad que lleva a la vida eterna*, en seis años (1968-1974), vendieron 74 millones de ejemplares;<sup>27,33</sup> del libro *Respuestas eficaces para preguntas de la juventud*, en menos de un año, produjeron casi 9 millones de copias, en 40 idiomas<sup>70</sup> y, del folleto "¿Qué exige Dios de nosotros?", imprimieron 200,509,000 copias, en 267 idiomas.<sup>61</sup> Entre 1920 y 1993, distribuyeron más de 1,000 millones de ejemplares entre Biblias, libros de otro tipo y folletos.<sup>70</sup>

Los miembros, *proclamadores* o *misioneros*, *publican* o *proclaman*, de puerta en puerta, la doctrina<sup>68,69,70</sup> dedicando de 15-50 horas/semana para el evangelismo personal y, la obra misionera. Los *pioneros* dedican 100 horas/mes a realizar la obra de la Sociedad, a nivel de la *congregación*.<sup>70</sup> Los lugares de reunión (tres veces por semana) de la *congregación* se llaman *Salones del Reino*.<sup>59,70</sup> En cada *congregación* hay *ancianos* o *superintendentes* o *supervisores*, los cuales reciben ayuda de los *siervos ministeriales*. Los *circuitos* están formados por 20-22 *congregaciones* que son visitados (en una semana) por un *ministro itinerante*. Los *circuitos* en Estados Unidos, en 1993, se organizaban en 22 *distritos*; los *distritos* se constituyen a su vez en *ramas*. En 1989 se celebraron unas 1,000 convenciones de "Devoción Divina", en 107 países, entregándose en todas el libro *La Biblia ¿Palabra de Dios o del hombre?*<sup>70</sup> Cada año hay asambleas en donde se reúnen las *congregaciones* y se bautizan, por inmersión, los nuevos discípulos. La central mundial de los Testigos de Jehová está en Columbia Heights, NY, y en ella se encuentra el *Cuerpo Gobernante*.<sup>62,70</sup> Su página web oficial está en 387 idiomas.<sup>67</sup>

En México se encuentran establecidos desde hace 60-70 años;<sup>55</sup> entre 1976-1989, había alrededor de 100,000 miembros y, en agosto de 1999, 525,230.<sup>58,59</sup>

### Las transfusiones de sangre y los Testigos de Jehová

La *Biblia* son los libros sagrados para los cristianos; la sangre se menciona en la *Biblia* más de 400 veces, pero de los dos Testamentos que la forman, sólo en una ocasión, en el Nuevo.<sup>7,20</sup> Entre los más de 1,000 diferentes grupos religiosos que se consideran cristianos en todo el mundo, sólo los Testigos de Jehová plantean la no aceptación de la introducción de sangre al cuerpo, por cualquier vía (comida en forma de morcilla, rellena o moronga o inyectada

por transfusión o por autohemoterapia) lo cual se basa en una analogía.<sup>16,31,46,61,70</sup> Los pasajes bíblicos en que los Testigos de Jehová apoyan su negativa son: Gn 9:3-4; Lv 3:7, 17:10 y 17:13-14; Dt 12:23-25 y, Hch 15:19-20;<sup>1,2</sup> so pena de contaminar su alma, lo que los llevaría a perder la posibilidad de ingresar al cielo<sup>2,7,14</sup> y la exclusión de su comunidad religiosa;<sup>55</sup> dicha doctrina está vigente desde julio de 1945, bajo la presidencia de N Homer K<sup>12,32</sup> lo cual ha dado origen a conflictos ético-médico-legales<sup>3,7,9,10,36</sup> que, incluso, han propiciado casos fatales<sup>4,11,15,28</sup> pero, también, a la investigación en la búsqueda de alternativas.<sup>5,6,8,41,52</sup>

Ocasionalmente puede darse el caso de una misma paciente que haya sido intervenida en tres ocasiones previas por el mismo padecimiento, con aceptación de transfusiones en ellas y que, en la cuarta vez, se niegue a recibir sangre, por la adopción de una nueva creencia religiosa.<sup>40</sup>

Los hemocomponentes de la sangre total inaceptables para las Testigos de Jehová son: concentrados de hemáties, leucocitos, concentrados plaquetarios y plasma, ya sea provenientes de donación directa o de donación preoperatoria autóloga;<sup>47</sup> la mayoría no suelen oponerse a procedimientos en donde haya circuitos no preparados con sangre alogénica, tales como la hemodiálisis.<sup>48</sup>

Entre las alternativas medicamentosas propuestas por los Testigos de Jehová para que les sean administradas en caso de pérdida súbita e importante de sangre que, desde el punto de vista médico habitual, requiriera de transfusión, se encuentran: dextrán, polivinilpirrolidón (peristón N<sup>®</sup>), gelatina (Haemacel<sup>®</sup>), colágeno (de la vejiga del esturión) + levadura (isinglass <sup>®</sup> = "cola de pescado"), amygen,<sup>4</sup> ácidos epsilon aminocaproico y tranexámico, desmopresina, eritropoyetina, soluciones salina y de Hartmann (lactato de Ringer), hidroxietilalmidón, aprotinina, estrógenos conjugados, perfluroquímicos, hierro, celulosa y, diversas técnicas, como: recaptador de eritrocitos, oxígeno hiperbárico e hipotermia/hipotensión controladas.<sup>3,47</sup> Algunas de estas alternativas medicamentosas se han usado también en forma profiláctica preoperatoria y terapéutica postoperatoria.<sup>50</sup>

Varias de las sustancias dichas se encuentran enlistadas en tarjetas (ver anexos) que portan los miembros de la registrada como Asociación Religiosa ante la Dirección de Asuntos Religiosos de la Secretaría de Gobernación de México.<sup>17</sup> Asimismo, en Estados Unidos los creyentes

de esta Asociación, al ingresar a un hospital, firman una hoja de "Negativa a permitir la transfusión de sangre" (ver anexos).<sup>19</sup>

La mayoría de los Testigos de Jehová sí aceptan otros hemoderivados como las vacunas, fibrinógeno, albúmina, gammaglobulina, etc. por lo que algunos consideran razonable que si no donan sangre, tampoco deberían beneficiarse de estos recursos; así mismo, con respecto a las medidas efectuadas para reducir la necesidad de transfusiones, estos mismos aclaran que, en el mejor de los casos, la necesidad de transfusión se reduce, pero no desaparece.<sup>55</sup>

La eritropoyetina ha sido usada como alternativa de transfusión en los Testigos de Jehová afectados de anemia por insuficiencia renal crónica<sup>39</sup> y en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.<sup>54</sup>

La actitud de los abogados penalistas con respecto a esta conflictiva situación médico-legal ha sido ambivalente oscilando desde los que consideran que: "Respetar todos los credos religiosos es una cosa, y permitir el desarrollo de la intolerancia y el fanatismo hasta poner en peligro la vida humana es otra"<sup>4</sup> hasta los que dicen que: "...No quiero decir que el médico esté obligado por la opción del paciente a hacer algo que esté en contra de la conciencia del médico... Sí quiero decir que el paciente no está obligado por la conciencia del médico a hacer algo que sea contrario a la opción del paciente, y por consiguiente el médico puede tener el derecho y la opción de no hacer nada. La ley de consentimiento informado quedaría sin significado si la opción del paciente tuviera que ceder al juicio de la conciencia médica".<sup>18</sup> A pesar de tal ambivalencia, los médicos siguen planteando los casos ante las autoridades judiciales; en un caso concreto, el juez J. Skelly Wright concedió a un hospital el derecho a poner las transfusiones de sangre médicamente necesarias a una mujer sin su consentimiento ni el de su marido. Wright determinó que ni la mujer ni el marido podrían consentir en conciencia a las transfusiones, y que concediendo una orden judicial pensó que podría proteger adecuadamente sus conciencias, a la vez que salvaba la vida de la mujer. Por lo anterior, algunos Testigos de Jehová creen que las transfusiones ordenadas judicialmente les liberan de responsabilidad, porque son transfusiones impuestas por la ley.<sup>60</sup> El Tribunal Supremo de Estados Unidos, en 1958, dictaminó que cuando un juzgado ordena la transfusión de sangre a un Testigo de Jehová, los derechos del Testigo resultan esquilados.<sup>70</sup>

El planteamiento de la conflictiva transfusiones-Testigos de Jehová tiene, además, variantes dependiendo de la legislación vigente en cada país.<sup>49</sup> Concretamente en México, las leyes implicadas son: la NOM 003-SSA2-1993, los artículos 4 y 24 de la Constitución Política, los artículos 2,9,23,32,55,71,72,73,80,81 y 469 de la Ley General de Salud, el artículo 33 de la Ley General de Profesiones; los artículos 6,23,24,1910 y 1916 del Código Civil Federal y, los artículos 15,228,229,288 y 303 del Código Penal Federal.<sup>56</sup> En un estudio llevado a cabo en 767 expedientes por quejas de pacientes Testigos de Jehová, en los años 2000-2003, se encontró que el motivo que originó atención médica y el tratamiento propuesto correspondió en 91.9% de los casos al área quirúrgica; en cuanto a los motivos de la queja, en 98.7% de los casos los pacientes percibieron que se les negó atención médica por su convicción religiosa y, en 1.3% se quejaron de haber recibido transfusión de alguna fracción sanguínea, sin su consentimiento; en 65.2% el problema de salud se resolvió en unidades médicas distintas a la inicial. Los informes de inconformidad los recibió para su análisis la Comisión Nacional de Arbitraje Médico y no se realizó una investigación para verificar la veracidad de los dichos de los pacientes, manifestados en sus quejas.<sup>51</sup>

Con la finalidad de establecer recomendaciones específicas para tratar de evitar que se sigan presentando los problemas referidos, se convocó a un grupo de trabajo con participantes de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico, de la Secretaría de Salud, de la Secretaría de Gobernación, del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, de la Comisión Nacional de Derechos Humanos, de la Academia Mexicana de Cirugía, de la Comisión Nacional de Bioética y de la Academia Nacional Mexicana de Bioética, quienes por consenso emitieron las siguientes *Recomendaciones para la Atención de Pacientes Testigos de Jehová (TJ)*:

1. Para transfundir es necesario obtener "carta de consentimiento bajo información" (Artículo 323-II Ley General de Salud).
2. Si se considera indispensable la transfusión, de acuerdo con los criterios establecidos, en un procedimiento electivo, permitir la participación de los médicos de los Comités de enlace de TJ, para valorar otras alternativas.
3. No negar la hospitalización, a pesar de que no se proporcionen donadores de sangre.
4. Cuando no se tenga la capacidad para atender a pacientes TJ sin sangre, no deberá suspenderse la atención médica y, si es posible, se deberá referir formalmente al paciente a una Unidad con esta capacidad.
5. En caso de estado de necesidad (urgencia real), el médico debe preservar la vida ante otros bienes jurídicos y debe respetarse su libertad prescriptiva.
6. Las instituciones de salud deben promover la creación de Comités hospitalarios de medicina transfusional, para apoyar la toma de decisiones y difundir guías para la terapia transfusional.

Estas recomendaciones se presentaron ante el pleno del Consejo de Salubridad General y en el seno del Consejo Nacional de Salud, donde se tomó el acuerdo de adopción y difusión en el sector salud. Se comenta también que, en casos de urgencia vital, en pacientes no competentes o menores de edad, se debe realizar la transfusión.<sup>53</sup>

Sin embargo, como se puede apreciar, la "carta de consentimiento bajo información" para transfundir, nunca se va a obtener de un fiel ("cristiano verdadero") Testigo de Jehová.<sup>61</sup> En cuanto a que en caso de estado de necesidad se debe respetar la libertad prescriptiva del médico, si llega éste a ejercer dicha libertad, después puede obtener una queja ante la Comisión Nacional de Arbitraje Médico, como sucedió en 10 casos del estudio ya referido<sup>51</sup> y lo de que en este mismo estado de necesidad en pacientes no competentes o menores de edad, también se debe ejercer la libertad dicha, se contraponen con lo que dice la "hoja hospitalaria" (ver anexos) que firman los Testigos de Jehová, al ingresar a un hospital, en caso de necesidad de alguna transfusión ("...Un pariente cercano tal como el cónyuge o uno de los padres (en el caso de un menor) pudiera firmar la hoja también...").

Algunos ex testigos y otros conocedores del tema contraponen otros pasajes bíblicos a los citados por los Testigos de Jehová para demostrar la no vigencia del mandato divino de abstenerse de sangre y, la invalidez de la negativa a recibir transfusiones de sangre; dichos pasajes son: Sal 147:19,20; Mc 7: 14-19 y 7:19; Mt 15,11; Jn 15:12-13; Ro 6:14 y 10:4; Col 2:6, 20-23 y 2:13,14, Gl 5:14; Hch 11; 1 Co 10:25-27; 1Ti 4:4,5; 1 Jn 3:16. El "clavo ardiendo"<sup>20</sup> de Hch 15:19,20, el cual fue recordado por Tertuliano<sup>4</sup> (160-230),<sup>37</sup> referente a la declaración de Santiago, según ellos debe verse en relación con un decreto promulgado como

una concesión para paliar temporalmente un problema y dirigido sólo a algunas iglesias de Asia, por los dirigentes conservadores de la iglesia en Jerusalén.<sup>20,21,34,35,71,73</sup> Las versiones bíblicas católicas (Nacar-Colunga, Félix Torres Amat, de Jerusalén, etc.), protestante (Reina-Valera) y Jehovista, no son equivalentes ni alternativas.<sup>22,70</sup> La versión Jehovista (“Traducción del Nuevo Mundo”) apareció en un solo volumen, en 1961.<sup>70</sup>

En las iglesias católica, evangélica y adventista, la donación de sangre para transfusión, no sólo es permitida sino vista de buen grado.<sup>13,16</sup>

Los Testigos de Jehová también tienen otras creencias que han dado pie a conflictos con las autoridades civiles y que han sido motivo de estudio pero que quedan fuera del ámbito médico<sup>17,28,29</sup> así como sus predicciones sobre el fin del mundo.<sup>30</sup>

## CONCLUSIONES

Este serio problema de la sangre y los Testigos de Jehová, que se presenta en todos los lugares donde hay este tipo de pacientes que requieren atención médico-quirúrgica, debe ser estudiado profundamente por todas las asociaciones médicas y abordado por los juristas y las autoridades legislativas para encontrar una solución adecuada,<sup>65,66</sup> dado que, por lo menos en México, aún no parece haberla<sup>55,56</sup> y lo que hay, parece contradictorio en relación con lo ya expuesto en los apartados anteriores: por ejemplo, la Comisión de Arbitraje Médico del Estado de México, en el artículo “El consentimiento bajo información”, dice<sup>5</sup>: “Aunque el médico considere que determinado tratamiento, por ejemplo, la transfusión de sangre es lo más conveniente para que el paciente recupere la salud, la Ley General de Salud determina que el médico no puede violar el principio de Autonomía del paciente transfundiéndolo a la fuerza o furtivamente. La constitución de un consentimiento informado para la aplicación de un tratamiento alternativo sin sangre será suficiente para exonerar al médico de las consecuencias adversas del mismo, toda vez que respete el principio de autonomía del paciente que elige tratamiento sin sangre”.<sup>57</sup>

### Anexos

Anverso de la tarjeta que portan los Testigos de Jehová, para en caso de accidente, negarse a recibir transfusiones:<sup>4</sup>

### “Aviso

#### Ninguna transfusión de sangre

Como cristiano, temeroso de Dios, y como creyente de su Palabra, la Biblia:

Pido, por medio de la presente que no se me de sangre en ninguna forma, clase o circunstancia, ni aún bajo peligro de muerte, por ser un mandato divino.

‘No comeréis la sangre de carne alguna’ (Génesis 9:4; Levítico 17:11-14); este mandato sigue aún en el día de los Apóstoles (Hchs 15:28-29). En caso de una extrema pérdida aceptaría, de ser posible, un sustituto sanguíneo de los que se mencionan a continuación:

Dextrán = derivado del azúcar.

Peristón = químico.

Gelatina = hueso animal.

Isinglasss

Amygen”

Reverso de la tarjeta que llevan los Testigos de Jehová, para en caso de accidente, negarse a recibir transfusiones:<sup>4</sup>

### “Aviso

#### Tratamiento de emergencia

Soluciones salinas, tan efectivas como plasma sanguíneo, en ‘choques’ y quemaduras serias:

Una cucharadita de sal de mesa, media cucharadita de citrato de sodio y otra cucharadita de bicarbonato de sodio, en un litro de agua.

Firma del interesado”

#### Hoja hospitalaria<sup>19</sup>

#### "Negativa a permitir la transfusión de sangre

Es mi (nuestra) solicitud que no se administre sangre y derivados de sangre a.....durante esta hospitalización, aún cuando en la opinión del médico de cabecera o sus asistentes ese tratamiento se considere necesario para la conservación de la vida o la promoción del recobro. Exonero (exoneramos) al médico de cabecera, sus asistentes, el hospital y su personal de cualquier y toda responsabilidad por cualesquier resultados adversos que se deban a mi (nuestra) negación a permitir el uso de sangre o sus derivados.

El paciente y los testigos presentes deben poner fecha a este documento y firmarlo. Un pariente cercano, tal como el cónyuge o uno de los padres (en el caso de un menor), pudiera firmar la hoja también.

## REFERENCIAS

- Traducción del Nuevo Mundo de las Sagradas Escrituras. Watch Tower Bible and Tract Society of New York, Brooklyn, 1987: *passim*
- Carrera A. Doctrina de los Testigos de Jehová sobre la sangre. En: Las transfusiones de sangre y los Testigos de Jehová. Chihuahua: Editorial Camino, 1991;p:17-20.
- Pimentel-Pérez AG. Los Testigos de Jehová y el consentimiento informado. Rev Méd IMSS 2002;40(6):495-504.
- Carrera A. Casos de muerte por no aceptar transfusiones de sangre. En: Carrera A. Las transfusiones de sangre..., op. cit., pp: 27-37.
- Dasen KR, Niswander DG, Schlenker RE. Autologous and allogenic blood products for unanticipated massive blood loss in a Jehovah's Witness. Anesthesia & Analgesia 2000;90:553-555.
- Rodríguez MH. Medicina sin transfusiones. Rev Méd IMSS 2005;43(3):229-235.
- Comolli M. Escrito en sangre. *Pensar. Revista Latinoamericana para la ciencia y la razón* 2005;2(1):18-21.
- Pita-Ramírez L. Tratamiento preoperatorio de la anemia sin transfusión de sangre en un Testigo de Jehová. Bol Med Hosp Infant Mex 1998;55(10):586-589.
- Vázquez OR, González CR, Gallo RM, Arroyo BG, Cervantes F. Transfusión, cirugía y Testigos de Jehová. Cirujano General 2001;23(1):60-63.
- Ramírez-Salazar V, Jiménez-Corona ME, Rivera-Cisneros AE. Aspectos jurídicos en casos de transfusión sanguínea en Testigos de Jehová. Gac Méd Méx 2003;139(4):423-425.
- Maestros en el doble lenguaje ([http://www.gbasesores.com/editorial/carta\\_Anibal.htm](http://www.gbasesores.com/editorial/carta_Anibal.htm))
- Jonsson CO. Historia de los Testigos de Jehová (<http://www.scribd.com/doc/1887163/Historia-de-los-testigos-de-Jehova>)
- Pacelli E (Pío XII). Discurso dirigido...a 1,500 dadores voluntarios de sangre. En: X Congreso Nacional (9 de octubre de 1948). En: López MC, Obiglio H, Pierini LD, Ray CA. Pío XII y las Ciencias Médicas. Buenos Aires: Editorial Guadalupe, 1961;p:81-82.
- Gómez-Leal A. Evolución del concepto de la sangre a través de la historia. Rev Biomed 1994;5(3):161-169.
- Muere una testigo de Jehová que se negó a recibir una transfusión de sangre. EcoDiario 2009 jul. 26. (<http://ecodiario.economista.es/sociedad/noticias/1433377/07/09/1/Muere-una-testigo-de-Jehova-que-se-nego-a-recibir-una-transfusion-de-sangre.html>)
- Carrera A. Los católicos, evangélicos y adventistas apoyan las transfusiones. En: Carrera A. Las transfusiones de sangre..., op. cit., págs. 49-56.
- Soto OME Objeción de conciencia ¿Testigos de Jehová vs símbolos patrios? México: Universidad Autónoma de Querétaro-Plaza y Valdés, 2003.
- Franz FW. El papel del médico. En: Franz FW. Los Testigos de Jehová y la cuestión de la sangre. México: Watch Tower Bible and Tract Society of Pennsylvania- Grupo Editorial Ultramar, 1990;p:24-26.
- Franz FW. Exonerando de responsabilidad a los doctores. En: Franz FW. Los Testigos de Jehová y..., op. cit., p:28-29.
- Carrera A. La Biblia no apoya la postura de los Testigos de Jehová relacionada con las transfusiones de sangre. En: Carrera A. Las transfusiones de sangre..., op. cit., pp: 39-47.
- Molina M. Prohibición de la transfusión de sangre. En: Molina M. Elogio y censura a los Testigos de Jehová. México: Editorial Tradición, 1977;p:62-64.
- Molina M. Crítica. Uso y abuso de la Biblia por los Jehovistas. Amañada y falsa versión de la Biblia. En: Molina M. Elogio y censura..., op. cit., p: 50.
- Carrera A. Desliando las discrepancias de los Testigos de Jehová. En: Carrera A. Las transfusiones de sangre..., op. cit., pp:73-84.
- Dziczkowski JS, Anderson KC. Biología y empleo terapéutico de las transfusiones. Otros sistemas de grupos sanguíneos y aloanticuerpos. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. México: McGraw-Hill-Interamericana, 2009;l:707-713.
- Rojas-Espinosa O, Centeno GEA, Rosenfeld-Mann F. Antígenos de grupo sanguíneo. En: Rojas-Espinosa. Inmunología (de memoria). México: Médica Panamericana, 2001;p:275-288.
- Franz FW. La sangre...compleja y singular. En: Franz FW. Los Testigos de Jehová y..., op. cit., pp: 39-40.
- De Ruiter R. Los Testigos de Jehová. En: El poder oculto detrás de los Testigos de Jehová. México: Ediciones Paulinas, 2005;p:7-50.
- Carrera A. Yo fui Testigo de Jehová. México: Editorial Basilio Núñez, 1997;*passim*.
- Carrera A. Los falsos manejos de los Testigos de Jehová. México: Editorial Basilio Núñez, 1993;*passim*.
- Carrera A. El fraude del fin del mundo. Chihuahua: Editorial Camino, 1988.
- Starr D. Prólogo. En: Starr D. Historia de la sangre. Leyendas, ciencia y negocio. Barcelona: Ediciones B, 2000;p:11-18.
- De la historia al mito: La prohibición de las transfusiones de sangre ([http://www.gbasesores.com/sangre/sangre\\_hist.htm](http://www.gbasesores.com/sangre/sangre_hist.htm)).
- Testigos de Jehová (<http://www.aciprensa.com/sectas/testigos.htm>)
- El concilio de Jerusalén y la cuestión de la sangre ([http://www.gbasesores.com/sangre/sangre\\_concilio.htm](http://www.gbasesores.com/sangre/sangre_concilio.htm)).
- Los Testigos de Jehová y el Decreto Apostólico de "Abstenerse de sangre" ([http://www.gbasesores.com/sangre/sangre\\_decreto.htm](http://www.gbasesores.com/sangre/sangre_decreto.htm)).
- Moreno RJ. Acerca de Los Testigos de Jehová y el consentimiento informado. Rev Méd IMSS 2003;41(3):259-260.
- Ibarra JLE. Comentarios a "Los Testigos de Jehová y el consentimiento informado". Rev Méd IMSS 2003;41(3):261-263.
- Temática cristiana. Tertuliano de Cartago (<http://tematicacristiana.blogspot.com/2009/05/tertuliano-de-cartago.html>).
- Sinco AA, Samperio GMG, García RE, Hernández RA. Eritropoyetina en la anemia por insuficiencia renal crónica en Testigos de Jehová. Rev Méd IMSS 1994;32(5).

40. Archundia GA, Gómez AE, Ixcamparij RC, Blanco CM, Hernández RMA. Conexión anómala de la vena cava inferior a la aurícula izquierda: entidad poco frecuente que puede plantear un reto diagnóstico y quirúrgico. *Arch Cardiol Méx* 2000;70(5):492-498.
41. Gutiérrez GC. Autotransfusión. *Cir Plast* 2004;14(1):40-43.
42. Informe mundial de los Testigos de Jehová. Año de servicio 2006. *La Atalaya* 2007 feb. 1, p: 27-30.
43. Jehovah's Witnesses (<http://www.jw-media.org/people/statistics.htm>).
44. ¿Habla usted el lenguaje puro con fluidez?. *La Atalaya* 2008 ago. 15, p: 25.
45. Rutherford EJ, Skeete D, Schooler WG, Fakhry SM. Principios hematológicos en cirugía. Antecedentes. En: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Tratado de Cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. Madrid: Elsevier España, 2005;I:113-136.
46. Testigos de Jehová. Respetemos la vida y la sangre ([http://www.watchtower.org/s/rq/article\\_12.htm](http://www.watchtower.org/s/rq/article_12.htm)).
47. Bodnaruk ZM, Wong CJ, Thomas MJ. Meeting the clinical challenge of care for Jehovah's Witnesses. *Transfusion Med Rev* 2004;18(2):105-116.
48. Crookston KP. Approach to the patient who refuses blood transfusion. Jehovah's Witnesses. En: Basow D UpToDate®, 2009.
49. Muradás AM, García RR, Pérez DY, Sotolongo MY, Vigoa SL. Aspectos ético-legales y consideraciones anestésicas de la terapia transfusional en el paciente Testigo de Jehová. *Rev Cubana Cir* 2008;47(1):0-0.
50. Meneses C, Campos G, Acosta E, De Rossi R. Corrección de anomalía total del retorno venoso pulmonar en un lactante Testigo de Jehová sin utilización de sangre. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(3):244-246.
51. Tena TC, Sánchez GJM, Campos CEM. Actitud médica ante la negativa de recibir hemotransfusión por pacientes Testigos de Jehová. *Ginecol Obstet Méx* 2006;74:523-531.
52. Jiménez JCE. Recomendaciones medicoquirúrgicas para disminuir el uso y pérdida de derivados sanguíneos. *Rev Colomb Cir* 2005;20(2):105-117.
53. Tena TC, Sánchez GJM. La transfusión sanguínea y los derechos del paciente. *Rev CONAMED* 2005;10(2):20-26.
54. Zetina THJ, Martínez GE, Calderón AM, Venegas AD, y col. Cirugía cardíaca en Testigos de Jehová. Experiencia y manejo. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2001;15(5):151-155.
55. Vázquez OR, González CR, Gallo RM, Arroyo BG, Cervantes F. Transfusión, cirugía y Testigos de Jehová. *Cir Gen* 2001;23(1):60-63.
56. Ramírez-Salazar C, Jiménez-Corona ME, Rivera-Cisneros AE. Aspectos jurídicos en casos de transfusión sanguínea en Testigos de Jehová. *Gac Méd Méx* 2003;139(4):423-425.
57. Chichil CA. Carta al Editor. *Cir Gen* 2002;24(1):84.
58. Sectas modernas, en: Enciclopedia de México. México: Bansa Planeta, Sabeca Internacional, 2004.
59. Testigos de Jehová. En: Musacchio H. Milenios de México. Diccionario Enciclopédico de México. México: Hoja Casa Editorial, 1999;III:2992.
60. Beauchamp TL, Childress JF. Virtudes e ideales en la vida profesional. Objeción de conciencia. En: Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética biomédica. Barcelona: Masson, 1999;p:483.
61. Respetemos la vida y la sangre. En: ¿Qué exige Dios de nosotros?. La Torre del Vigía, México, 1996;p:24-25.
62. Como están organizados los testigos de Jehová. En: ¿Qué exige Dios de nosotros?..., op. cit., p:28-29.
63. Testigos de Jehová. En: Encarta 2009. Redmond: Microsoft, 2008.
64. Jehovah's Witness. En: Encyclopaedia Britannica, 2008.
65. Lowell DJ. Transfusiones de sangre: ¿De quién es la decisión? ¿La conciencia de quién debe respetarse? ([http://www.watchtower.org/s/hb/article\\_07.htm](http://www.watchtower.org/s/hb/article_07.htm))
66. Lowell DJ, Gene SM. Los testigos de Jehová: El desafío quirúrgico/ético ([http://www.watchtower.org/s/hb/article\\_06.htm](http://www.watchtower.org/s/hb/article_06.htm))
67. Watchtower.® Sitio oficial de los Testigos de Jehová (<http://www.watchtower.org/s/index.html>)
68. Testigos de Jehová. En: Ramos MA. Nuevo diccionario de religiones, denominaciones y sectas. Nashville: Editorial Caribe, 1998;p:299-300.
69. Los Testigos de Jehová. En: Zanuso H. Iglesias y sectas en América Latina. México: Librería Parroquial de Clavería, 1989;p:118-133.
70. Testigos de Jehová; Sociedad Atalaya de la Biblia y Tratados. En: Mather GA, Nichols LA. Diccionario de creencias, religiones, sectas y ocultismo. Barcelona: CLIE, 1993;p:463-479.
71. Sangre. En: Asimov I. Guía de la Biblia. Antiguo Testamento. Respuestas eruditas a aspectos misteriosos de las Sagradas Escrituras. Barcelona: Plaza & Janés, 1993;p:146-147.
72. ¿Cuál es el verdadero nombre de Dios: Jehová o Yahveh? En: Butera VL. ¿Porqué y Porqué? México: Ediciones Servidores de la Palabra, 1984;p:19-21.
73. ¿No está prohibido comer la sangre de los animales? En: Butera VL. ¿Porqué y Porqué?..., op. cit., pp:34-36
74. Álvarez VA. ¿La Biblia dice siempre la verdad?. Buenos Aires: San Pablo, 2002: *passim*.

## Síndrome de choque tóxico secundario a fascitis necrosante por *Streptococcus pyogenes*: informe de un caso clínico

René Alfredo Bourlon Cuellar,\* María Teresa Bourlon de los Ríos,\*\*\*\* Mariana López Nuche,\*\* Christianne Bourlon de los Ríos,\*\*\*\* Rafael Vera Urquiza,\*\* José Luis Camacho,\* Leticia Arcos Acosta\*

### RESUMEN

El estreptococo del grupo A, o *Streptococcus pyogenes*, es un coco grampositivo y anaerobio facultativo. Es el agente causal de un gran número de padecimientos, como: escarlatina, faringitis, fiebre puerperal, fiebre reumática, glomerulonefritis, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios y fascitis necrosante. *Streptococcus pyogenes*, junto con *Staphylococcus aureus*, provoca la mayor parte de las infecciones de tejidos blandos y en 30 a 50% de los casos causa enfermedad invasiva, la cual puede complicarse con síndrome de choque tóxico.

**Palabras clave:** choque tóxico, *Streptococcus pyogenes*, fascitis necrosante.

### ABSTRACT

The streptococcus from the A group, or *Streptococcus pyogenes*, is a gram-positive coccus and a facultative anaerobe. It is the causative agent of a great variety of diseases such as: scarlatine, faringitis, rheumatic fever, glomerulonephritis, neuropsychiatric disorders and necrotizing fasciitis. Along with *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* is responsible of most soft tissue infections. Out of the infections caused by *Streptococcus pyogenes*, in 30% to 50% it produces invasive infection and can be complicated by the toxic shock syndrome.

**Key words:** toxic shock, *Streptococcus pyogenes*, necrotizing fasciitis.

El estreptococo del grupo A, o *Streptococcus pyogenes*, es el agente causal de diversas enfermedades, como: faringitis, impétigo, erisipela, celulitis, escarlatina, fiebre puerperal, fiebre reumática, glomerulonefritis, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos y fascitis necrosante, entre otras. Junto con

*Staphylococcus aureus*, es responsable de la mayor parte de las infecciones de tejidos blandos. De 30 a 50% de los pacientes que contraen una infección por *Streptococcus pyogenes* desarrollan enfermedad invasiva. El 80% de los casos de infección severa por *Streptococcus pyogenes* se adquiere en la comunidad y 20%, en los hospitales.

La prevalencia de infección invasiva por *Streptococcus pyogenes* se calcula en 3.5 casos por cada 100,000 personas. Puede afectar a personas de cualquier edad o género, pero principalmente a inmunocompetentes. Los factores de riesgo identificados son: traumatismo cerrado, uso de drogas intravenosas, laceraciones y quemaduras de la piel, diabetes mellitus y alcoholismo.

La fascitis necrosante es una forma de infección invasiva por *Streptococcus pyogenes* que afecta la fascia o la aponeurosis. Las enfermedades invasivas pueden complicarse con un síndrome de choque tóxico, el cual es mediado por toxinas que actúan como superantígenos que liberan citocinas, las cuales, a su vez, provocan fuga capilar y daño a tejidos, lo que resulta en choque e insuficiencia multiorgánica. Los factores de virulencia asociados son

\* Médico adscrito al departamento de Medicina Interna.

\*\* Médico residente de Medicina Interna.

\*\*\* Médico adscrito al departamento de Cirugía Vascular. Hospital Ángeles del Pedregal.

\*\*\*\* Médico residente del servicio de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. René Alfredo Bourlon Cuellar. Camino a Santa Teresa 1055-476, colonia Héroes de Padierna, México, 10700, DF. Correo electrónico: rene6@prodigy.net.mx  
Recibido: 17 de octubre, 2009. Aceptado: Enero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Bourlon-Cuellar RA, Bourlon-de los Ríos MT, López-Nuche M, Bourlon-de los Ríos C y col. Síndrome de choque tóxico secundario a fascitis necrosante por *Streptococcus pyogenes*: informe de un caso clínico. Med Int Mex 2010;26(4):397-400.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

la proteína M –la cual tiene propiedades antifagocíticas–, los serotipos 1, 3, 12 y 28 y las formas antigénicas A, B y C de las exotoxinas pirógenas.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 41 años de edad, con carga genética para diabetes mellitus, alergia a penicilina y sin otro antecedente de importancia. Inició su padecimiento 48 horas antes de su ingreso, con dermatosis dolorosa, localizada en la base del cuarto dedo de la mano izquierda y caracterizada por ampulla, sin antecedente de inoculación o de traumatismo; 24 horas después se agregó fiebre de 40°C, asociada con náusea y vómito, así como aumento de volumen en la mano izquierda. Acudió al servicio de Urgencias donde se le encontró con presión arterial de 80/50 mmHg, frecuencia cardíaca de 86 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 19 rpm y temperatura de 37°C. En la mano izquierda tenía edema a tensión y flictenas en el dorso. Se encontraron también pulsos radial y cubital no perceptibles, cianosis distal e hipotermia en la segunda a la quinta falanges y linfangitis del brazo izquierdo (Figura 1). La radiografía de la mano evidenció edema de tejidos blandos y gas en el dorso, por lo que se realizó ultrasonido Doppler que corroboró la isquemia distal de las falanges.

Se solicitaron exámenes de laboratorio y se concluyeron los diagnósticos de: insuficiencia renal aguda, choque séptico, fascitis necrosante y síndrome compartamental. Se realizaron: descompresión quirúrgica del miembro

superior izquierdo y fasciotomías en el antebrazo, la palma, el dorso y las caras laterales de la segunda a la quinta falanges (Figura 2). La tinción de Gram de la secreción reveló cocos grampositivos en cadena, catalasa negativos; en el cultivo se aisló una colonia  $\beta$ -hemolítica, identificada como *Streptococcus pyogenes*.

Se inició tratamiento con dopamina, imipenem, amikacina y vancomicina, se aplicó toxoide tetánico y sesión de cámara hiperbárica. El paciente cursó las primeras 24 horas postquirúrgicas con requerimientos altos de dopamina, se agregó vasopresina, y se inició la administración de proteína C reactiva intravenosa. Manifestó datos de insuficiencia multiorgánica, anemia, coagulopatía, elevación de bilirrubinas y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Se tomaron biopsias



**Figura 2.** Imagen posterior a las fasciotomías en el antebrazo, la palma, el dorso y las caras laterales de las falanges 2 a 5.



**Figura 1.** Mano izquierda del paciente con edema a tensión y flictenas en el dorso, cianosis distal y linfangitis del brazo izquierdo.

de tejidos blandos y de músculo estriado que reportaron necrosis fibrinoide, infiltrado neutrofilico y perivasculitis (Figura 3). La evolución fue tórpida, por lo que se decidió realizar manejo quirúrgico con amputación infracondílea del miembro torácico izquierdo, y se agregaron al tratamiento: inmunoglobulina IV, 2 g/kg, soporte hemodinámico y respiratorio y nutrición parenteral.

Posterior a la cirugía, el paciente evolucionó satisfactoriamente con reducción paulatina de los requerimientos de aminos hasta su suspensión, sin linfagitis en el brazo y con corrección de la insuficiencia multiorgánica.

## DISCUSIÓN

El síntoma cardinal del síndrome de choque tóxico por *Streptococcus pyogenes* es el dolor abrupto y severo, que suele preceder a los hallazgos físicos de infección de tejidos blandos. La ausencia de hallazgos físicos cutáneos al momento de la presentación del cuadro clínico es clásica, mientras que la aparición de vesículas, ampollas o gangrena indica enfermedad avanzada. Generalmente, el síndrome afecta una extremidad o el sitio cutáneo de invasión; sin embargo, en 20% de los casos puede manifestarse como peritonitis, perihepatitis, colecistitis, enfermedad pélvica inflamatoria, sepsis postparto, endoftalmitis, faringitis, neumonía, miocarditis o pericarditis.

Para establecer el diagnóstico de síndrome de choque tóxico deben cumplirse los dos siguientes criterios mayores:

- 1) Aislamiento de *Streptococcus pyogenes* en un sitio estéril (sangre, líquido cerebroespinal, pleura, cavidad peritoneal, biopsia o herida quirúrgica).
- 2) Hipotensión (presión sistólica menor a 90 mmHg en adultos).

También deben estar presentes al menos dos de los siguientes:

- a. Insuficiencia renal (creatinina mayor a 2 mg/dL en adultos).
- b. Coagulopatía (trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada).
- c. Insuficiencia hepática (elevación al doble del valor normal de transaminasas o bilirrubinas).
- d. Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto.
- e. Exantema macular eritematoso, que puede ser descamativo.
- f. Necrosis de tejidos blandos (fascitis necrosante, miositis, gangrena).

La biopsia obtenida del tejido y del borde del área afectada revela necrosis, infiltración por mononucleares, vasculitis y trombosis vascular, con afección de la fascia superficial, de la dermis profunda y del tejido adiposo circundante. Entre los estudios de imagen que apoyan el diagnóstico, la radiografía tiene poca sensibilidad, la TAC detecta engrosamiento asimétrico de la fascia y la resonancia magnética define los límites del tejido afectado.

Se han descrito complicaciones, como bacteremia, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, coagula-



Figura 3. Imagen del brazo izquierdo previa a la amputación quirúrgica.

ción intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda y, ocasionalmente, síndrome de Waterhouse-Friderichsen.

El diagnóstico diferencial del síndrome de choque tóxico por *Streptococcus pyogenes*, debe hacerse con: síndrome de choque tóxico por *Staphylococcus aureus*, sepsis por bacterias gramnegativas, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, meningococemia aguda, sepsis por neumococo y leptospirosis, entre otros.

La mortalidad se calcula en 30 a 70% y suele deberse a choque y a síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto. En los pacientes que desarrollan fascitis necrosante la mortalidad global es de 30%. Si se asocia con síndrome de choque tóxico por estreptococo es de 70% y si no se realiza una intervención quirúrgica alcanza el 100%.

El tratamiento de la fascitis necrosante requiere debridación quirúrgica inmediata para limitar el área de infección y evitar su extensión hacia áreas de difícil acceso. El tratamiento antibiótico de primera línea consiste en penicilina G, a dosis de 2 a 4 mU cada 4 h, vía intravenosa, más clindamicina, a dosis de 600-900 mg cada 8 h, con duración de 14 días posteriores al último cultivo positivo. La clindamicina no sólo es eficaz contra el microorganismo, también inhibe la síntesis de proteína M antifagocítica, suprime el factor de necrosis tumoral y tiene un efecto postantibiótico mayor que el de las  $\beta$ -lactamasas. Si ocurre choque séptico, se recomienda la inmunoglobulina IV –a dosis de 2 g/kg en dosis única o, bien, durante tres días–, ya que neutraliza las toxinas circulantes.

## CONCLUSIONES

El síndrome de choque tóxico por *Streptococcus pyogenes* afecta predominantemente a sujetos con integridad inmunológica y sin comorbilidades. Su diagnóstico debe establecerse de manera temprana a partir de los signos y síntomas clave a fin de iniciar el tratamiento lo suficientemente

temprano. El manejo debe realizarse en forma intensiva, agresiva y multidisciplinaria, lo cual repercute en gran medida en la reducción de la mortalidad y la morbilidad.

## REFERENCIAS

1. Auerbach SB, Schwartz B, Facklam RR, et al. Outbreak of invasive group A streptococcal (GAS) disease in a nursing home (abstract). Atlanta: ICAAC, 1990.
2. Nosocomial group A streptococcal infections associated with asymptomatic health-care workers-Maryland and California, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999;42:163.
3. Hohenboken JJ, Anderson F, Kaplan EL. Invasive group A streptococcal (GAS) serotype M-1 outbreak in a long-term care facility (LTCF) with mortality (abstract). ICAAC, 1994.
4. Gaworzewska ET, Coleman G. Correspondence: Group A streptococcal infections and a toxic shock-like syndrome. N Engl J Med 1989;321:1546.
5. Stegmayr B, Björck S, Holm S, Nisell J, et al. Septic shock induced by group A streptococcal infections: Clinical and therapeutic aspects. Scand J Infect Dis 1992;24:589-597.
6. Ruoff KL, Whiley A, Beighton D. Streptococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC, editors. Manual of clinical microbiology. 8<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press, 2003;p:40521.
7. Elsayed KB, Laupland KB. Emerging gram-positive bacterial infections. Clin Lab Med 2004;3:587-603.
8. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections in skin and soft tissues. N Engl J Med 1996;334:240-245.
9. Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes* (including staphylococcal toxic shock syndrome and necrotizing fasciitis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious disease. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;p:210117.
10. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. J Infect Dis 1992;166:374-382.
11. Martin PR, Hoiby EA. Streptococcal serogroup: A epidemic in Norway 1987-1988. Scand J Infect Dis 1990;22:421-429.
12. Stevens DL. The toxic shock syndromes. Infect Dis Clin North Am 1996;10:727-746.
13. O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, Cieslak PR, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. Clin Infect Dis 2002;35:268-276.

## Transformación maligna de neurofibroma plexiforme mediastinal en un paciente con enfermedad de von Recklinghausen. A propósito de un caso

Javier Moreno Ulloa

### RESUMEN

La neurofibromatosis 1 (NF1) –conocida como “enfermedad de Von Recklinghausen” y ocasionada por alteraciones en el gen de la proteína citoplásmica neurofibromina– es un trastorno neurocutáneo, hereditario, autosómico y dominante, que se distingue por un alto riesgo de génesis tumoral. Su prevalencia es de 1 caso por cada 2,500 a 3,000 y su prevalencia mínima es de 1 caso por 4,000 a 5,000. Las lesiones características de la neurofibromatosis 1 son manchas café con leche, que se asocian con los neurofibromas cutáneos. El orden típico de las manifestaciones clínicas son manchas café con leche, efélides axilares, nódulos de Lisch y neurofibromas.

**Palabras clave:** manchas café con leche, disfagia, fibrosarcoma, neurofibroma, neurofibromina, neurofibromatosis, nódulos de Lisch, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, von Recklinghausen.

### ABSTRACT

Neurofibromatosis 1, known as von Recklinghausen's disease, is a neurocutaneous disorder inherited in an autosomal-dominant pattern. It is characterized by a high risk of tumor formation due to an alteration in a cytoplasmic protein known as neurofibromin. It has a prevalence of 1 in 2500 to 1 in 3000. The characteristic lesions in NF1 are café-au-lait spots that associates to cutaneous neurofibromas. Café-au-lait spots, axillary freckles, Lisch nodules and neurofibromas are the usual order of presentation.

**Key words:** café-au-lait, dysphagia, fibrosarcoma, neurofibroma, neurofibromin, neurofibromatosis, Lisch nodules, malignant peripheral nerve sheath tumor, Von Recklinghausen.

La neurofibromatosis 1, conocida como “enfermedad de Von Recklinghausen”, es un trastorno neurocutáneo hereditario, autosómico y dominante, que se distingue por altos índices de mutaciones de *novus*. En la bibliografía médica –desde el punto de vista histórico– aparece en 1761 la primera descripción de la neurofibromatosis 1, cuando Mark Akenside mencionó el caso de un paciente que acudió al Hospital de St. Thomas

porque padecía neurofibromatosis 1. Su prevalencia es de 1 por cada 2,500 a 3,000.<sup>1,2</sup>

Esta enfermedad, que se distingue por un alto riesgo de génesis tumoral, es ocasionada por alteraciones en el gen de la proteína citoplásmica neurofibromina, que se integra de 2,818 aminoácidos, que tiene un peso molecular de 327 kDa, que se manifiesta en el cerebro, en los riñones, en el bazo y en el timo y que es codificada por el gen de la neurofibromatosis 1, localizado en el cromosoma 17q11.2 y compuesto de 60 exones, que abarcan 350 kb de ADN genómico.<sup>1,3-5</sup>

La neurofibromina, que pertenece a la familia de proteínas activadoras de GTPasa, actúa como supresora tumoral y reduce la proliferación celular, con lo cual acelera la inactivación del protooncogén celular ras p21.<sup>1,6,10</sup>

Las lesiones características de la neurofibromatosis 1 son manchas café con leche, que se asocian con los neurofibromas cutáneos. El orden típico de las manifestaciones clínicas son manchas café con leche, efélides axilares, nódulos de Lisch y neurofibromas.<sup>7</sup> La probabilidad de que un individuo con la mutación sea afectado es completa.

\* Residente de tercer año de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo, Servicios de Salud del estado de Chihuahua, México.

Correspondencia: Dr. Javier Moreno Ulloa. Departamento de Investigación y Enseñanza del Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo, Av. Colón y Teófilo Borunda 510, colonia Centro, Chihuahua, 31000, México.

Recibido: 26 de octubre, 2009. Aceptado: febrero, 2010.  
Este artículo debe citarse como: Moreno-Ulloa J. Transformación maligna de un neurofibroma plexiforme mediastinal en un paciente con enfermedad de Von Recklinghausen. A propósito de un caso. Med Int Mex 2010;401-405.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

Sin embargo, se reconoce que la neurofibromatosis 1 es altamente variable en su expresión clínica.

Para formular un diagnóstico de neurofibromatosis 1, en los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos se desarrollaron algunos criterios desde 1987, mismos que se actualizaron –tomando en cuenta las características clínicas específicas de dicha enfermedad– en 1997 (Cuadro 1).<sup>9</sup>

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos para determinar neurofibromatosis 1 (NF1)

*El paciente deberá presentar dos o más de los siguientes diagnósticos:*

1. Seis o más manchas café con leche:
  - En individuos pospuberales 1.5 cm o más de diámetro máximo.
  - En individuos prepuberales 0.5 cm o más de diámetro máximo.
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno o más neurofibromas plexiformes.
3. Efélides axilares o inguinales.
4. Glioma óptico.
5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris).
6. Una lesión ósea distintiva:
  - Displasia del hueso esfenoides.
  - Displasia o adelgazamiento de la corteza de un hueso largo.
7. Familiar de primer grado con neurofibromatosis 1.

## CASO CLÍNICO

Se expone el caso de un individuo de sexo masculino de 24 años –originario del municipio de Namiquipa, analfabeto y soltero– que se ocupa como jornalero.

El día 19 de mayo de 2007, día en que asistió al Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo, dijo tener una hermana con aparente retraso psicomotor no estudiado. El paciente –que cohabita con sus padres y con su hermana en una casa de adobe con servicio de luz eléctrica, que consume agua de pozo y que utiliza letrina– refirió que desde su nacimiento ha estado expuesto al humo de la leña, que no ha sido adicto al tabaco, al alcohol o a las drogas, que recibió en forma completa el esquema de vacunación y que no ha tenido enfermedades ni hospitalizaciones previas, ni alergias.

Desde el mes de octubre de 2006 inició su padecimiento actual, que consistía en experimentar dificultad progresiva

para deglutir los alimentos sólidos y líquidos –últimamente–, dificultad que no era dolorosa, que era de tipo parcial y que se exacerbaba sin que tuviera relación con algún evento. Entre dos y tres meses después tuvo náuseas no relacionadas con los alimentos, las cuales disminuían con el vómito que experimentaba cuatro veces al día. En un periodo de cinco meses tuvo pérdida de peso, no cuantificada pero notada por la ropa holgada, y aparición progresiva de nódulos –sin dolor, sin prurito y sin eritema– en la región torácica, en las extremidades, en el torso y en el cuello. Cuando el paciente fue explorado físicamente, tenía TA de 120/90 mmHg, FC de 80 latidos/min, FR de 22 respiraciones/min y una temperatura de 37°C. Estaba consciente y cooperaba, pero su pensamiento abstracto estaba alterado; su iris tenía, de manera bilateral, 10 máculas hipocrómicas; su cuello, en la región del triángulo posterior izquierdo, mostraba un nódulo de 3 X 3 cm, redondo, de consistencia dura, de bordes regulares, desplazable y no doloroso; su tórax exhibía efélides axilares bilaterales (Figura 1), una mácula café con leche de 10 mm de diámetro en la región paraespinal derecha de C7, una mácula café con leche de 40 X 50 mm de diámetro en la región deltoidea anterior derecha y una mácula café con leche de 10 mm de diámetro en la línea axilar anterior izquierda y en la cara interna del brazo izquierdo; su abdomen tenía lesiones maculares café con leche de 10 y 8 mm de diámetro en el cuadrante superior derecho y dos máculas de 5 y 6 mm de diámetro en el cuadrante superior izquierdo; en sus flancos se observaban múltiples lesiones de 7 y 9 mm de diámetro



**Figura 1.** Efélides axilares.

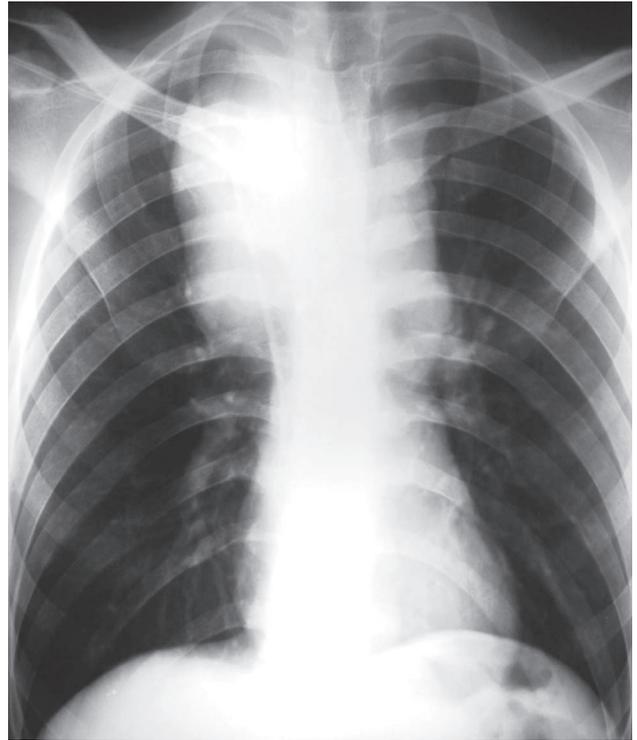
de forma ovoide, de consistencia blanda, desplazables y no dolorosas (Figura 2); en sus extremidades torácicas mostraba lesiones, de aspecto y consistencia similar a las abdominales, en la epitróclea. En el resto del cuerpo no hubo alteraciones.

Los estudios de laboratorio demostraron: hemoglobina: 15.8 g/dL, hematócrito: 46.1%, VCM: 88.2 fL, plaquetas:  $320 \times 10^3/\mu\text{L}$ , leucocitos:  $8.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ , neutrófilos:  $6.9 \times 10^3/\mu\text{L}$  (79.6%), linfocitos:  $1.2 \times 10^3/\mu\text{L}$  (13.4%), monocitos:  $0.49 \times 10^3/\mu\text{L}$  (5.7%), glucosa: 106 mg/dL, BUN: 8 mg/dL, Cr: 0.70 mg/dL, ácido úrico: 5.0 mg/dL, proteínas totales: 7.60 mg/dL, albúmina: 5.20 mg/dL, Na: 135 mEq/L, K: 4.3 mEq/L, Cl: 98 mEq/L, BT: 1.40 mg/dL, BD: 0.48 mg/dL, ALT: 8 U/L, AST: 11 U/L, FA: 73 U/L, GGT: 21 U/L, DHL: 140 U/L.

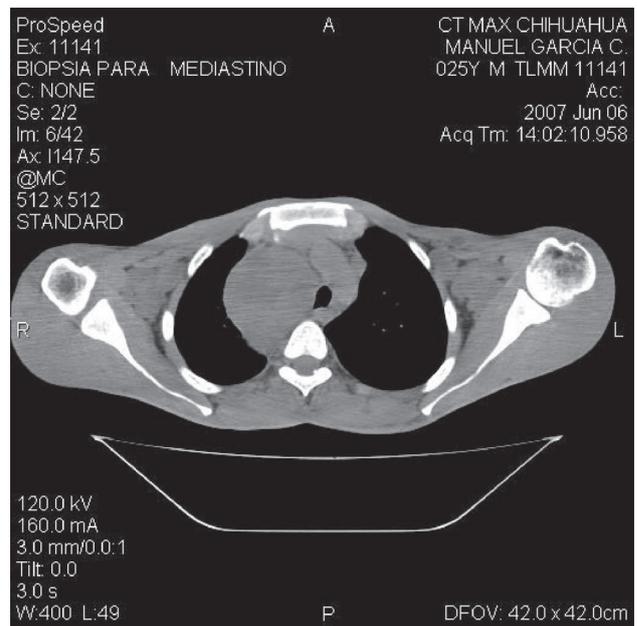
Dadas las características de la disfagia, se inició el protocolo de estudio con una telerradiografía de tórax, que evidenció ensanchamiento del mediastino superior (Figura 3), por lo que se solicitó una TAC de tórax (Figura 4). Por la alta sospecha clínica de una neurofibromatosis 1, se escindió un nódulo en el cuello y en el flanco para el estudio de patología y se programó una biopsia, guiada por TAC, de la tumoración mediastinal, la cual fue imposible de realizar. Los estudios de patología reportaron neurofibromas. Por los síntomas –signos clínicos sugerentes de neurofibromatosis 1, neurofibromas periféricos y efecto de masa de la tumoración del mediastino– se programó y proyectó una intervención quirúrgica de tórax el día 25 de junio de 2007. Los diagnósticos fueron los siguientes:



**Figura 2.** Lesiones ovoides, de consistencia blanda, desplazables, no dolorosas.



**Figura 3.** Telerradiografía de tórax que evidencia el ensanchamiento del mediastino superior.



**Figura 4.** Lesión tumoral mixta en el mediastino superior, con extensión al mediastino posterior, de 7.4 X 5.5 cm; tiene una zona central hipodensa que refuerza el medio de contraste y que provoca que la tráquea se desplace hacia la izquierda.

- Diagnóstico prequirúrgico: tumor mediastino posterior.
- Diagnóstico posquirúrgico: tumoración de conducto torácico.
- Intervención quirúrgica proyectada: toracotomía media derecha.
- Intervención quirúrgica realizada: resección de la tumoración del conducto torácico.

En la Figura 5 puede observarse el aspecto macroscópico de la lesión mediastinal. El reporte de patología fue concluyente: en la vaina del nervio periférico un tumor maligno (fibrosarcoma neurogénico) originado por un neurofibroma plexiforme antiguo, con márgenes de resección en la zona nodular y en contacto directamente con la lesión (Figura 6).

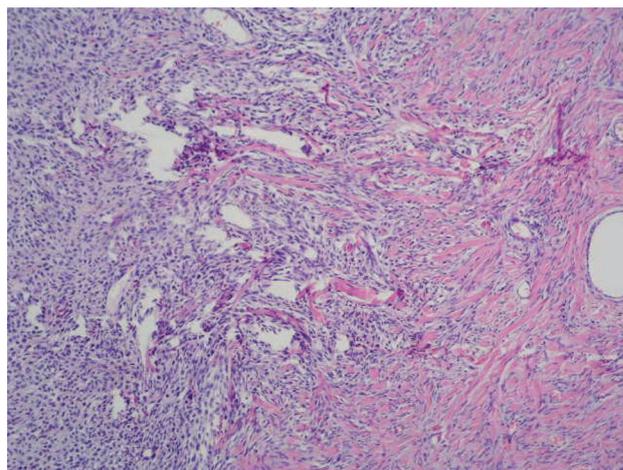
El paciente se recuperó satisfactoriamente (su disfagia se corrigió) y fue dado de alta y citado, para consulta externa, a fin de que continuara con su tratamiento.

## DISCUSIÓN

Los neurofibromas son tumores benignos en la vaina del nervio periférico, son heterogéneos y tienen origen en el endoneurio. Pueden manifestarse como tumores cutáneos, o subcutáneos, discretos o de crecimiento difuso, o como neurofibromas plexiformes difusos o nodulares. Las complicaciones de la neurofibromatosis 1 son impredecibles y varían en cada familiar afectado.<sup>10</sup>



**Figura 5.** Aspecto macroscópico de la lesión mediastinal.



**Figura 6.** Fibrosarcoma neurogénico originado por un neurofibroma plexiforme antiguo.

Los neurofibromas ocurren en 25 a 50% de los individuos con neurofibromatosis 1, pueden ser múltiples y son, muchos de ellos, lesiones congénitas. La historia natural del neurofibroma plexiforme no ha sido determinada, ya que puede haber periodos de rápido crecimiento alternados con periodos de reposo.<sup>1,10</sup>

Los neurofibromas están constituidos por células de Schwann, fibroblastos con células de perineurio, axones y mastocitos organizados en una matriz extracelular. Los neurofibromas plexiformes se constituyen por tener una celularidad semejante a la de los neurofibromas cutáneos, aunque tengan una matriz extracelular expandida y estén, usualmente, altamente vascularizados. No es frecuente que muestren una transformación maligna<sup>10</sup> y hasta 75% de ellos tienen receptores de progesterona.<sup>10,11</sup>

Durante su vida los pacientes con neurofibromatosis 1 tienen un riesgo de 7 a 10% de padecer un tumor maligno en la vaina del nervio periférico.<sup>1,10,13</sup> Se ha observado que un neurofibroma plexiforme se transforma en tumor maligno en la vaina del nervio periférico en 2 a 5% de los individuos con neurofibromatosis 1 y en 0.001% de los individuos sin neurofibromatosis 1.<sup>10,12</sup>

Los estudios clínicos han demostrado que los pacientes con neurofibromatosis 1 que experimentan neurofibromas plexiformes internos tienen 18 veces más riesgo, que los que no los sufren, de padecer un tumor maligno en la vaina del nervio periférico. Asimismo, se ha demostrado que los individuos con neurofibromas subcutáneos son

tres veces más propensos a experimentar un neurofibroma plexiforme que los que no tienen neurofibromas subcutáneos.<sup>13</sup>

Para formular el diagnóstico de tumor maligno en la vaina del nervio periférico, el estudio histopatológico es indispensable y debe hacerse lo más pronto posible, sobre todo en pacientes con neurofibromatosis 1 o con antecedentes de radiación. El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica, con la cual se aseguran los bordes libres de la tumoración. La resección del tumor depende de su localización, y se ha estimado en 20% en la región paraespinal y en 95% en las extremidades. La quimioterapia, como tratamiento inicial, no ha demostrado beneficio alguno; por eso, en lugar de ésta se prefiere la radioterapia coadyuvante o neoadyuvante.<sup>14</sup>

Cuando la intervención quirúrgica es exitosa, la recurrencia local reportada a los 22 meses es de 26%.<sup>14</sup>

#### Agradecimientos

Al Dr. Antonio Gómez Díaz, del Departamento de Patología Quirúrgica del Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo, por haber interpretado las laminillas.

#### REFERENCIAS

1. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurology* 2007;6:340-351.
2. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in german children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 2005;141(1):71-74.
3. Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, et al. Precise localization of NF 1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet* 1989;44(1):20-24.
4. Feldkamp MM, Gutmann DH, Guha A. Neurofibromatosis type 1: piecing the puzzle together. *Can J Neurol Sci* 1998;25:181-191.
5. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 1996;33(1):2-17.
6. Martin GA, Viskochil D, Bollag G, McCabe PC, et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 1990;63(4):843-849.
7. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health Criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105(3):608-614.
8. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 1993;53(2):305-313.
9. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278(1):51-57.
10. Ferner RE, O'Doherty MJ. Neurofibroma and schwannoma. *Curr Opin Neurol* 2002;15:679-684.
11. McLaughlin ME, Jacks T. Progesterone receptor expression in neurofibromas. *Cancer Res* 2003;63:752-755.
12. Ducatman B, Scheithauer B, Piepgras D, Reiman H, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathological study of 120 cases. *Cancer* 1986;57:2006-2021.
13. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, et al. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology* 2005;65:205-211.
14. Baehring JM, Betensky RA, Batchelor TT. Malignant peripheral nerve sheath tumor: the clinical spectrum and outcome of treatment. *Neurology* 2003;61:696-698.

## Tumor de células pequeñas, redondas y azules. El papel del internista

Antonio Felipe del Río Prado,\* Julia Aurora González López,\* José Ernesto Cisneros Bernal,\*\* José Ángel Ramírez Rodríguez,\*\*\* Mario Alberto Valdes Dávila,\*\*\*\* Francisco Israel Guerrero Díaz<sup>1</sup>

### RESUMEN

La familia del tumor de células pequeñas, redondas y azules (TCPRA) es una neoplasia de apariencia primitiva o embrionaria, que carece de criterios morfológicos precisos que permitan su identificación específica. Los hallazgos morfológicos incluyen, predominantemente, células pequeñas basófilas, reacción celular intensa y expresión inmunohistoquímica para marcadores epiteliales, neurales y musculares. Los tumores de esta especie, altamente malignos y raros y formados en la región toracopulmonar, fueron descritos por primera vez por Askin y col. Pertenecen a la familia del tumor neuroectodérmico primitivo, que se manifiesta en la infancia y adolescencia y que probablemente se desarrolla por la migración de las células embrionarias derivadas de la cresta neural. Se reporta el caso clínico de un tumor neuroectodérmico primitivo en la región toracopulmonar, su correlación clinicopatológica y el estudio de inmunohistoquímica.

**Palabras clave:** tumor de células pequeñas, redondas y azules, inmunohistoquímica, tumor neuroectodérmico primitivo, región toracopulmonar.

### ABSTRACT

The small-round cell tumor (SRCT) family is a diverse group of neoplasms that are primitive or embryonal in appearance and, therefore, haven't any particular morphologic features that would allow precise identification. Morphologic features include basophilic cells, intense cell reaction, and immunohistochemical reactivity for epithelial, neural and muscle markers. This rare, malignant, small cell tumor that arise the chest wall described by Askin and colleagues belongs to primitive neuroectodermal tumor family, that are seen predominantly in children and young adults and probably develop from embryonal migrating cells of the neural crest. We present a case of primitive neuroectodermal tumor in chest wall with clinicopathologic correlation and using immunohistochemistry.

**Key words:** small round cell tumor, immunohistochemistry, primitive neuroectodermal tumor, chest wall.

El tumor de células pequeñas, redondas y azules es el nombre dado a un grupo de neoplasias altamente malignas, que ocurren predominantemente en la infancia y adolescencia. Su nombre deriva de su aspecto, primitivo o embrionario, que es altamente celular. Carecen de marcadores morfológicos que faciliten su identificación

específica, motivo por el que debe recurrirse a métodos no morfológicos, como el inmunofenotipo y el análisis genético, para poder determinarlas.<sup>1</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 20 años de edad y sin antecedentes personales de interés. Su padecimiento se inició con dolor óseo intenso, generalizado, con un tumor de crecimiento progresivo en la región axilar y con pérdida de 10 kg en los últimos seis meses. En la exploración física destacó un tumor de aproximadamente 8 cm en la región axilar izquierda, de consistencia dura, fijo a los planos profundos y doloroso. Desde el punto de vista neurológico, padecía parálisis del VI par craneal derecho y paresia (3/5) en las extremidades inferiores. Llamó la atención que los resultados de los exámenes de laboratorio fueran hemoglobina de 7.16, hematócrito de 22 (anemia normocítica y anemia normocrómica) sin afectación en otras líneas celulares, hipercalcemia de 13.8, insuficiencia renal con creatinina

\* Residente de segundo grado de la Especialidad de Medicina Interna.

\*\* Jefe del Departamento de Patología.

\*\*\* Jefe del Servicio de Medicina Interna.

\*\*\*\* Jefe del Servicio de Investigación y Enseñanza.

<sup>1</sup> Profesor Titular de la Materia y médico adscrito de Medicina Interna.  
Hospital Universitario de Saltillo, SSA, Coahuila, México.

Recibido: 5 de noviembre, 2009. Aceptado: Febrero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Del Río-Prado A, González-López JA, Cisneros-Bernal JE, Ramírez-Rodríguez JA y col. Tumor de células pequeñas, redondas y azules. El papel del internista. Med Int Mex 2010;406-409.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

de 2.7, BUN de 27, urea de 57.3 y DHL de 1,782; los resultados del resto de los exámenes de laboratorio fueron en límites normales.

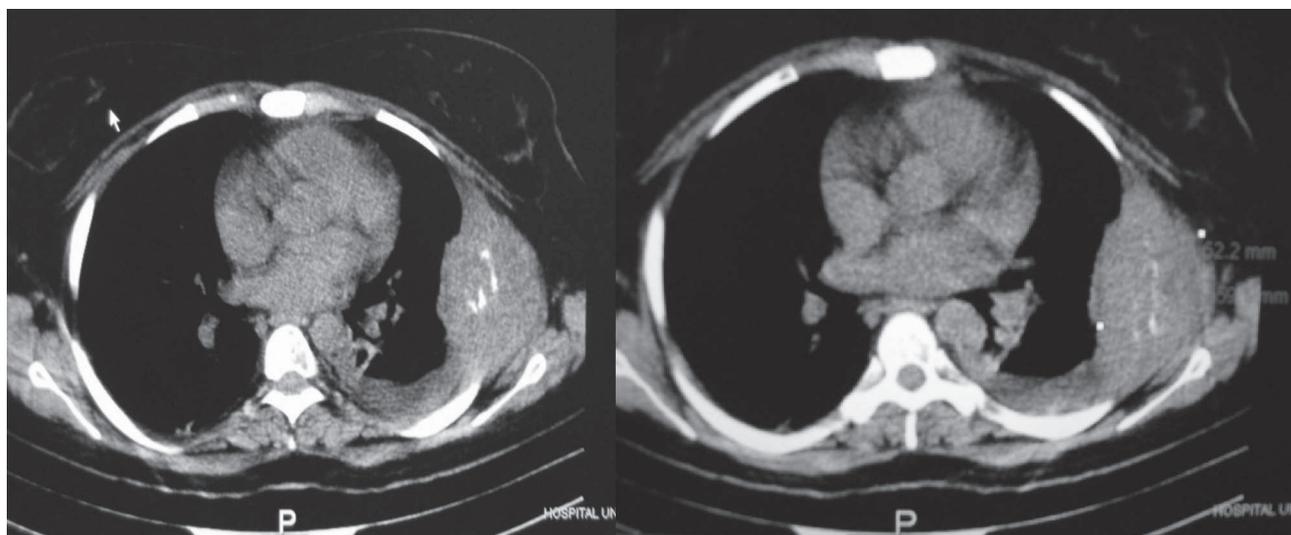
La radiografía del tórax mostró una gran radioopacidad extrapulmonar en la región axilar izquierda (Figura 1); la TAC mostró un tumor de 62 × 59 mm en la región toracopulmonar izquierda, con invasión de costillas y con derrame pleural (Figura 2).



**Figura 1.** Radiografía del tórax en la que se aprecia radioopacidad en la región axilar izquierda.

Se realizó una serie ósea metastásica debido al dolor óseo intenso y llamó la atención que en el cráneo existieran múltiples lesiones líticas (Figura 3), que no afectaban otros huesos. Por la parálisis del VI par craneal derecho y por la paresia (3/5) se realizó una resonancia magnética, en la que se encontró un reforzamiento meníngeo –probablemente de origen metastásico, con compresión del sistema ventricular y con hipófisis normal. Se hizo un aspirado de médula ósea y se encontró una muestra “seca”; por eso, se realizó una biopsia, en la que se hallaron células ajenas a la médula, que se describieron como células redondas sin citoplasma y con gránulos azurófilos en su interior; por tanto, se diagnosticó metástasis primaria no conocida en la médula ósea.

En el estudio histopatológico de la biopsia de la masa tumoral, se encontró una infiltración y una metástasis por neoplasia de alto grado, compatibles con tumor neuroectodérmico primitivo (perteneciente al grupo de tumores de células pequeñas, redondas y azules), cuyos estudios de inmunohistoquímica fueron positivos para CD 99 (producto del gen MIC, glucoproteína que se localiza en el brazo corto de los cromosomas sexuales X y Y) y para sinaptofisina (Figura 4). Se realizó una prueba de Bcl-2 (linfomas) y una de lisozima (histiocitosis), las cuales fueron negativas. El patólogo, en su ejercicio diagnóstico, descartó linfoma, rhabdomyosarcoma, condrosarcoma y carcinoma hepatocelular.



**Figura 2.** Masa de 62 × 59 mm en la región toracopulmonar, con lisis costal y con derrame pleural izquierdo.



Figura 3. Lesiones líticas en el cráneo.

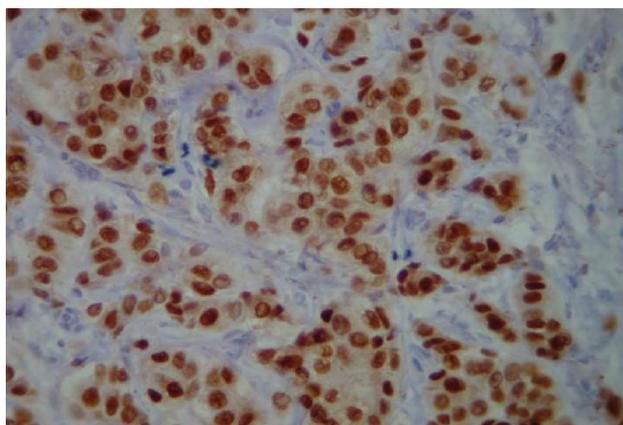


Figura 4. CD 99 positivo.

La paciente fue enviada al servicio de Oncología, donde recibió quimioterapia (QT) a base de etopósido, carboplatino, paclitaxel, bisfosfonatos y dosis altas de dexametasona. La evolución de la paciente fue favorable: se redujo el tumor en la pared torácica, recuperó la fuerza en las extremidades inferiores, desapareció la parálisis del VI par craneal derecho y cesó el dolor óseo; asimismo, los valores de laboratorio de calcio y de la función renal fueron normales.

Se realizó una TAC, que mostró (Figura 5) una reducción importante de la masa torácica (46 X 44 mm).

La paciente, por cuestiones económicas, decidió trasladarse a otra institución del sector salud para continuar la quimioterapia; sin embargo, hubo una serie de complicaciones, como infección del catéter de puerto (que

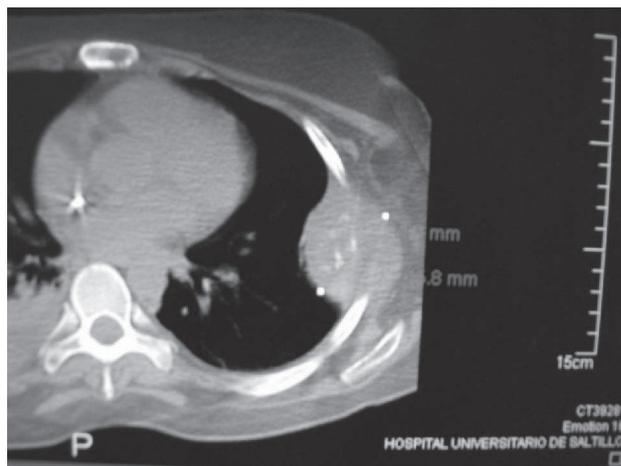


Figura 5. Reducción de la masa posterior (de 46 X 44 mm) con quimioterapia.

ameritaba tratamiento con antibiótico y recambio), síndrome anémico (producto de la infiltración tumoral medular) y fiebre persistente, por lo que no recibió tratamiento. La paciente sufrió una recaída y falleció dos meses después de haber recibido el diagnóstico.

## DISCUSIÓN

Ante la falta inicial de un diagnóstico concreto debido a lo complejo que es diagnosticar este tipo de enfermedad y ante el alto grado de malignidad que ésta implica, nosotros –como internistas– decidimos iniciar el manejo, ante lo evidente, con soluciones cristaloides y con diuréticos de asa –con lo que mejoraron los niveles de calcio y de la función renal–, así como con bisfosfonatos, analgésicos y antipiréticos –debido al intenso dolor óseo, a la fiebre de origen tumoral (una vez descartado lo infeccioso) y a la anticoagulación profiláctica–. Las posibilidades diagnósticas de dos patólogos que en el norte de Coahuila (México) no contaron con inmunohistoquímica –por el tipo de unidad hospitalaria donde la paciente fue inicialmente abordada– fueron, en realidad, limitadas hasta que en nuestro hospital se empleó la inmunohistoquímica, como herramienta diagnóstica, para determinar el tipo de neoplasia.

El tumor neuroectodérmico primitivo se incluye en el diagnóstico diferencial de los "tumores de células pequeñas, redondas y azules", que derivan de la cresta neural,<sup>2</sup> y la edad de inicio es la adolescencia; el diagnóstico diferencial se establece para otros tumores de células pequeñas

redondeadas, como el sarcoma de Ewing, las metástasis de neuroblastoma, el rhabdomyosarcoma, el linfoma, el sarcoma osteogénico, etc. Este tipo de tumores son altamente malignos y tienen la probabilidad de ocasionar metástasis en múltiples sitios (pulmón, hueso, médula ósea, sistema nervioso central, cadenas simpáticas, hígado, glándulas suprarrenales, etc.).<sup>3</sup> Los tumores de esta especie, descritos por primera vez por Askin y col., son peculiarmente una masa solitaria que se produce en la región toracopulmonar. Son francamente invasivos y afectan las costillas y la escápula en más de 60% de los casos.<sup>4,5</sup> Se manifiestan más frecuentemente en el sexo femenino, alrededor de los 20 años, y son una variedad de tumores de células pequeñas, redondas y azules. Por microscopia su diagnóstico es difícil, por lo que las técnicas de inmunohistoquímica y las ultraestructurales son fundamentales para establecer el diagnóstico de este tipo de tumores de células pequeñas, redondas y azules.<sup>6,7</sup> En este caso, el resultado fue positivo para CD 99 y sinaptofisina. Se ha detectado que hubo traslocación cromosomal, t(11;22) q(24;12), en 90% de estos tumores.<sup>8,9</sup> La mayoría de las series revisadas admiten tratamiento múltiple: poliquimioterapia, intervención quirúrgica y radioterapia.<sup>10,11</sup> En el control local y en la supervivencia los factores pronóstico son el tamaño del tumor (menor o mayor que 5 mm), la edad (menor o mayor que 20 años), el grado (bajo o alto), la localización, los hallazgos clínicos (una DHL elevada es mal pronóstico), la resección (completa o de restos microscópicos), el tipo histológico y la modalidad de tratamiento (en muchas series la supervivencia mejoró con tratamiento de poliquimioterapia).<sup>12,13</sup>

El pronóstico en este tipo de tumores es muy pobre; a los cinco años la supervivencia libre de enfermedad es aproximadamente de 33%.<sup>14,15</sup>

## CONCLUSIÓN

El tumor de células pequeñas, redondas y azules es raro y altamente maligno y mucho más frecuente en individuos jóvenes. Se requiere hacer estudios de inmunohistoquímica y análisis genético para establecer el diagnóstico preciso, ya que morfológicamente son complejos. También se requiere que la atención sea multidisciplinaria,

agresiva y oportuna antes de establecer el diagnóstico; sin embargo, el pronóstico y la supervivencia son insignificantes a corto plazo.

## REFERENCIAS

1. Miettinen M. Small round cell tumor. In soft tissue tumors. Philadelphia: Churchill-Livingston, 2003;p:427-462.
2. Paz Gómez FJ. Tumor de células pequeñas, redondas y azules: abordaje diagnóstico. *Med Sur* 2004;11(1):13-19.
3. Fink I, Kurtz D, Cazenave L, Lieber M, et al. Malignant thoracopulmonary small-cell ("Askin") tumor. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:517-520.
4. Winer-Muram H, Kauffman W. Primitive neuroectodermal tumors of the chest wall (Askin tumors): CT and MR findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:265-268.
5. Contesso G, Llombart-Bosch A, Terrier P, Peydro-Olaya A, et al. Does malignant small round cell tumor of the thoracopulmonary region (Askin tumor) constitute a clinicopathologic entity? An analysis of 30 cases with immunohistochemical and electron-microscopic support treated at the Institute Gustave Roussy. *Cancer* 1992;69:1012-1020.
6. Ramani P, Shipley J. Recent advances in the diagnosis, prognosis and classification of childhood solid tumours. *British Medical Bulletin* 1996;52(4):724-741.
7. Barr F, Chatten J, Wilson A, Nauta L, et al. Molecular assays for chromosomal translocations in the diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas. *JAMA* 1995;273:553-557.
8. Cohn S. Diagnosis and classification of the small round-cell tumors of childhood. *Am J Pathol* 1999;155(1):11-15.
9. McManus A, Gusterson B, Pinkerton R, Shipley J. The molecular pathology of small round-cell tumours. Relevance to diagnosis, prognosis, and classification. Review article. *J Pathol* 1996;178:116-121.
10. Veronesi G, Spaggiari L, De Pas T, Solli P. Preoperative chemotherapy is essential for conservative surgery of Askin tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:428-429.
11. Takahashi K, Dambara T, Uekusa T, Nukiwa T, et al. Massive chest wall tumor diagnosed as Askin tumor. Successful treatment by intensive combined modality therapy in an adult. *Chest* 1993;104:287-288.
12. Takanami I, Imamura T. The treatment of Askin tumor: results of two cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:391-392.
13. Souvirón R, Arenas O, Gil R, Pérez-Luengo E. Tumor neuroectodérmico primitivo periférico/sarcoma de Ewing extraóseo del hueso temporal. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005;56:38-40.
14. Baumgartner F, Omari B, French S. Primitive neuroectodermal tumor of the pulmonary hilum in an adult. *Ann Thorac Surg* 2001;72:285-287.
15. Brindis M, Villalobos A, De León B, Bornstein L, et al. Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas. Estudio multiinstitucional clinicopatológico e inmunohistoquímico de 8 casos. *Cancerología* 2007;2:67-74.

## Enfermedad por arañazo de gato. A propósito del caso de un hombre de 32 años

César A Vega López,\* Aurora Orzechowsky Rallo,\* Raúl Ariza Andraca,\* Luis Alfredo Ponce de León Garduño\*\*

### RESUMEN

La enfermedad por arañazo de gato (EAG), una afección de origen infeccioso, es ocasionada por *Bartonella henselae*, un cocobacilo gramnegativo que tiene como reservorio natural al gato. La infección, que puede adquirirse por arañazo o mordedura de gato o perro, en niños y jóvenes es la causa más frecuente de linfadenopatía crónica benigna. Se expone el caso clínico de un hombre de 32 años de edad, quien ingresó al Departamento de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal por padecer linfadenopatía axilar y fiebre. Los exámenes de laboratorio confirmaron el diagnóstico de enfermedad por arañazo de gato. Recibió tratamiento con azitromicina y evolucionó favorablemente. Aun cuando la enfermedad por arañazo de gato sea una afección que se diagnostica excepcionalmente en nuestro medio, debe tenerse presente en caso de fiebre y adenopatías regionales.

**Palabras clave:** enfermedad por arañazo de gato, linfadenopatía regional, fiebre, zoonosis, bartonelosis, enfermedad por *Bartonella henselae*.

### ABSTRACT

Cat scratch disease (CSD) is an infectious disease caused by *B. henselae* a gram-negative cocobacillus and the cat is known as the main reservoir. The infection can be acquired after being scratched or bitten by a cat or a dog and is considered the most common cause of chronic benign lymphadenopathy in children and youth. We present a case in a 32 years-old male attended at the Internal Medicine Department of the Hospital Angeles del Pedregal due to axillary lymphadenopathy and fever. Laboratory tests confirmed the diagnosis of infection by *B. henselae* and was treated with azithromycin with good response. The CSD is infrequently diagnosed in our country, therefore we need to remember that a common cause of fever and regional lymphadenopathy.

**Key words:** cat scratch disease, regional lymphadenopathy, fever, zoonoses, bartonellosis, *Bartonella henselae* disease.

La enfermedad por arañazo de gato es una afección de origen infeccioso, generada por el cocobacilo gramnegativo *Bartonella henselae*, cuyo reservorio natural –en la mayor parte de los casos– es el gato.<sup>1,2</sup> La historia de la enfermedad por arañazo de gato se remonta

a las primeras descripciones que se hicieron (en 1889) acerca del síndrome infeccioso de Parinaud (conjuntivitis y linfadenopatía preauricular), el cual casi siempre se relaciona con la infección por *B. henselae*. En 1950 Robert Debré especificó que la enfermedad era una entidad nosológica.<sup>1,3,4</sup>

En Estados Unidos se reportan más de 22,000 casos por año; de éstos, más de la mitad ocurren en individuos menores de 18 años.<sup>2,4,6</sup>

El propósito del presente informe es comunicar el caso de un individuo (de la Ciudad de México) que se enfermó después de recibir el arañazo de un gato.

### INFORME DEL CASO

Paciente masculino de 32 años de edad, originario de Veracruz y residente de la Ciudad de México. Los únicos antecedentes de importancia que refirió fueron: convivencia con un gato de seis meses de edad y tabaquismo

\* Departamento de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

\*\* Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

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

Recibido: 28 de enero, 2010. Aceptado: abril, 2010.

Este artículo debe citarse como: Vega-López CA, Orzechowsky-Rallo A, Ariza-Andraca R, Ponce de León-Garduño LA. Enfermedad por arañazo de gato. A propósito del caso de un hombre de 32 años. Med Int Mex 2010;410-413.

positivo, a razón de tres cigarrillos al día, desde los 18 años. Acudió al hospital debido a un tumor de mediano tamaño de cuatro días de evolución, doloroso a la palpación y localizado en la zona axilar derecha; además, refirió ataque al estado general, cefalea y fiebre no cuantificada. En la exploración física a su ingreso reveló que su tensión arterial era de 110/80 mmHg, frecuencia cardiaca de 86 latidos/min y temperatura de 37°C. En el examen las únicas anormalidades encontradas fueron dos nódulos blandos, dolorosos y eritematosos de 5 y 3 cm de diámetro –respectivamente–, que se hallaron en las regiones axilar y supraclavicular derechas. Además, en el primer dedo de la mano derecha tenía una herida lineal, no supurativa, de aproximadamente 5 mm de longitud, que era producto del arañazo que 20 días antes del inicio del cuadro le dio su gato.

Los resultados de los estudios de laboratorio fueron: hemoglobina 17.1 g/dL, leucocitos: 9,800/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 266,000/mm<sup>3</sup>, velocidad de sedimentación globular: 10 mm/h, glucemia: 79 mg/dL, nitrógeno ureico: 11.7 mg/dL, creatinina: 1.26 mg/dL, sodio: 138 mEq/L, potasio: 3.34 mEq/L, bilirrubinas totales: 1.07 mg/dL, albúmina: 4.2 g/dL, transaminasa glutámico pirúvica: 26.2 U/L (6.0-40 U/L), transaminasa glutámico oxalacética: 29.3 U/L (6.0-40 U/L). La serología para virus de Epstein-Barr, hepatitis A, B y C y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) fue negativa. Se hicieron tres hemocultivos periféricos en sitios distintos y resultaron negativos a los siete días de incubación. El ultrasonido axilar con técnica de partes blandas demostró un tumor axilar derecho de 4.3 cm de largo por 2.5 cm de ancho, así como otros nódulos en el opérculo torácico derecho, adyacentes a la vena yugular y compatibles con crecimientos ganglionares. La TAC de abdomen no mostró adenopatías ni crecimientos viscerales. Como se sospechó infección por *Bartonella*, se solicitó serología para esta bacteria y se inició la administración, por vía oral y en dosis única, de 2 g de azitromicina de liberación prolongada y de 1 g –cada ocho horas por vía intravenosa– de amoxicilina con clavulanato, que recibió durante cinco días. Durante su estancia hospitalaria sólo tuvo un pico febril y mejoró en forma significativa su estado general. Se mantuvo afebril durante el internamiento y hubo disminución paulatina de los síntomas. Egresó del hospital y la serología solicitada para *B. henselae* mostró valores de inmunoglobulina M (IgM) de 1:128 (positivo mayor a 1:15) y de inmunoglobulina G (IgG) de 1:256 (positivo mayor a 1:64), con lo que

se confirmó el diagnóstico de enfermedad por arañazo de gato. Desaparecieron las linfadenopatías, aproximadamente, a los 10 días del egreso y permaneció asintomático en los seis meses en que estuvo en observación.

## DISCUSIÓN

La enfermedad por arañazo de gato es una afección que se ha estudiado ampliamente debido a su alta prevalencia. La infección, que puede adquirirse por arañazo o mordedura de gato o perro, es en niños y jóvenes la causa más frecuente de linfadenopatía crónica benigna.<sup>1,2,4</sup> En este caso clínico el diagnóstico de enfermedad por arañazo de gato se apoya en el antecedente del arañazo de un gato, en la linfadenopatía axilar, en la linfadenopatía supraclavicular e ipsilateral al sitio de la lesión –producto del rasguño del gato– y en la serología positiva para *B. henselae*. La infección se adquiere por arañazo o mordedura de gato o perro y acontece con más frecuencia en personas que conviven con gatos menores de un año.<sup>6-8</sup> En la mayor parte de los casos les sucede a niños y adolescentes menores de 18 años; este caso llamó la atención porque la enfermedad ocurrió en una persona de 32 años de edad.

Después del contagio existe un periodo de 3 a 20 días de incubación. Inicialmente, aparecen en el sitio de inoculación<sup>8-10</sup> pequeñas pápulas eritematosas o pústulas y se estima que entre 85 y 100% de los pacientes infectados van a padecer adenopatías dolorosas, que van a localizarse principalmente en las regiones axilar, del codo, cervical, supraclavicular y submandibular.<sup>4,9,10</sup> La afectación oculoganglionar, llamada también “síndrome infeccioso de Parinaud”, representa una variante de la enfermedad por arañazo de gato y se distingue por ocasionar conjuntivitis y linfadenopatía preauricular y porque el sitio de inoculación son los ojos.<sup>1,2,13</sup>

El promedio de duración de los síntomas es mayor a una semana y el proceso es benigno y autolimitado en gran parte de los casos; los síntomas pueden persistir por varios meses, pero es ocasional que esto suceda. Raramente se produce fistulización ganglionar y la infección puede diseminarse en algunos órganos, como el hígado y el bazo.<sup>2,4,15</sup> Otras manifestaciones clínicas son: fiebre, ataque al estado general, pérdida de peso, diaforesis, exantema y artralgias.<sup>11,15</sup> Según un estudio realizado en Francia, en 46% de los casos las adenopatías fueron la única manifestación de la enfermedad por arañazo de gato.<sup>4</sup>

**Cuadro 1.** Diferencias clínicas entre nuestro caso y los casos descritos en la bibliografía médica respecto a la enfermedad por arañazo de gato (EAG)

<i>Variables descritas</i>	<i>Caso presentado</i>	<i>Otros casos descritos</i>
Edad	Mayor de 18 años	Menores de 18 años, niños y jóvenes
Adenopatías ipsilaterales al sitio de la lesión	Presentes	En la mayoría se encuentran presentes
Inflamación ocular	Ausente	En algunos está presente
Complicaciones sistémicas	Ausentes	En algunos se encuentran presentes
Tratamiento	Administrado	Variable

Los criterios clínicos y de laboratorio que existen para diagnosticar la enfermedad por arañazo de gato son lesión dérmica u ocular primaria asociada con arañazo de gato, linfadenopatías generalmente vecinas al sitio de la lesión, pruebas de laboratorio que descarten otras causas, prueba serológica o intradérmica positiva para *B. henselae*, biopsia de ganglio que muestre bacilos teñidos con la tinción argéntica de Warthin-Starry y linfadenitis granulomatosa supurada.<sup>8,13</sup> Para establecer el diagnóstico se requiere que por lo menos haya dos de los criterios anteriores.<sup>8</sup>

Desde el punto de vista serológico, los valores de la inmunoglobulina G se determinan mediante inmunofluorescencia para establecer el diagnóstico.<sup>2,3,13</sup> Los valores mayores que 1:64 son valores diagnóstico; sin embargo, habitualmente se encuentran niveles mayores o iguales a 1:256; en la prueba de inmunofluorescencia se estableció una sensibilidad y una especificidad de 88 y 97%, respectivamente; sin embargo, la sensibilidad y la especificidad pueden variar si se cambia el antígeno, ya que éstas dependen del tipo de antígeno que se utilice. También se dijo que los valores de los anticuerpos de la inmunoglobulina M que con esta técnica son iguales o mayores de 1:15 permiten confirmar el diagnóstico.<sup>2,3,6</sup> La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aún está en estudio; sin embargo, ya existen informes que avalan que su uso es un recurso diagnóstico útil. El estudio histopatológico se considera que es poco específico, ya que sólo es capaz de detectar a la bacteria en aproximadamente 30% de los casos.<sup>1,12,14</sup> Los estudios de gabinete, como la resonancia magnética y la TAC, sólo muestran ganglios linfáticos inflamados.<sup>5</sup>

Respecto al tratamiento, en la mayor parte de los casos la enfermedad desaparece de manera espontánea, sin usar antibióticos.<sup>1,2</sup> Sin embargo, en un estudio prospectivo y aleatorizado, realizado por Bass y col., se demostró que si en el primer día de tratamiento se administran 500 mg de azitromicina y si en los cuatro días siguientes se administran 250 mg diarios, se acorta la evolución natural

de la enfermedad, a pesar de que el tratamiento no fue efectivo ni para prevenir complicaciones ni para evitar la diseminación del microbio.<sup>16</sup> En pacientes inmunodeprimidos se recomienda la administración de doxiciclina con rifampicina y se sugiere que sea por cuatro semanas como mínimo.<sup>1,2,11</sup> En nuestro paciente de 32 años el tratamiento se inició en forma empírica porque la sospecha de que tenía la enfermedad fue sobresaliente; sin embargo, aun sin haberle administrado los antimicrobianos, él –seguramente– habría tenido una evolución favorable.

La importancia de reportar este caso clínico radica en llamar la atención de los médicos para que en pacientes con linfadenopatía regional consideren la enfermedad por arañazo de gato; en tales casos habrá que investigar intencionalmente el antecedente de contacto con perros y gatos. La enfermedad por arañazo de gato es una enfermedad poco diagnosticada en México y sin referencia epidemiológica en la bibliografía médica mexicana.

## REFERENCIAS

- Blanco JR, Raoult D. Enfermedades producidas por *Bartonella* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(5):313-320.
- Vega CA, Ariza R. Bartonelosis: espectro clínico actual de un viejo patógeno. *Med Int Mex* 2008;24(3):217-223.
- Rolain JM, Locatelli C, Chabanne L, Davoust B, et al. Prevalence of *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella henselae* in domestic cats from France and detection of the organisms in erythrocytes by immunofluorescence. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(2):423-425.
- Eymin G, Zapata A, Andrade M, Aizman A y col. Enfermedad por arañazo de gato. Características clínicas y de laboratorio en pacientes adultos hospitalizados por fiebre o adenopatías. *Rev Méd Chile* 2006;134:1243-1248.
- Chen HY, Chen LK, Su CT. Computed tomography and magnetic resonance imaging of uncomplicated cat-scratch disease with regional lymphadenitis. *Chin J Radiol* 2006;31:39-45.
- Lamps LW, Scott MA. Cat-scratch disease: historic, clinical, and pathologic perspectives. *Am J Clin Pathol* 2004;121(Supl):71-80.

7. Palmieri O, Corti M. Enfermedad por arañazo de gato. *Enf Emerg* 2009;11(3):146-148.
8. González MT, Mosquera C, Heredia P. Enfermedad por arañazo de gato: un nuevo planteamiento diagnóstico. *Medifam* 2001;11:30-33.
9. Suzumiya J, Ohshima K, Takada T, Kanda M, et al. Prevalence of *Bartonella henselae* in granulomatous lymphadenitis. *J. Clin Exp Hematopathol* 2001;41(2):101-106.
10. Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Fever of unknown origin due to zoonoses. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:963-996.
11. Chomel B, Boulouis H, Muruyama S, Breitschwerdt E. *Bartonella* spp. in pets and effect on human health. *Emerg Infect Dis* 2006;12:389-394.
12. Chung JY, Koo JW, Kim SW, Yoo YS, et al. A case of cat scratch disease confirmed by polymerase chain reaction for *Bartonella henselae* DNA. *Korean J Pediatr* 2005;48(7):789-792.
13. Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Cat scratch disease and other zoonotic *Bartonella* infections. *J Am Vet Med Assoc* 2004;224(8):1270-1279.
14. Margolis B, Kuzu I, Herrmann M, Raible M, et al. Rapid polymerase chain reaction-based confirmation of cat scratch disease and *Bartonella henselae* infection. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:706-710.
15. Kempf VA, Krämer F. The role of *Bartonella* spp. in veterinary and human medicine with special emphasis on pathogenicity mechanisms. *EJCAP* 2008;18(3):274-279.
16. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:447-452.

Manuel Ramiro H.

**Antonio Muñoz Molina**

***La noche de los tiempos***

Seix Barral

Biblioteca Breve

Barcelona 2009

**A**ntonio Muñoz Molina es un escritor de largo aliento, ya en 1991 ganó el Premio Planeta y el Premio Nacional de Literatura con *El Jinete polaco*, que es una espléndida novela. Con *El invierno en Lisboa* ya había ganado el mismo Premio Nacional de Literatura y el Premio de la Crítica en 1988. Tiene muchas otras novelas estupendas y muy exitosas. Es académico de la Real Academia de la Lengua Española desde 1995; además, tiene una colaboración semanal en una de las secciones dominicales de *El País*, en la que toca muy diversos temas, casi siempre de manera crítica y divertida. Tiene sólo 54 años de edad. Es muy curioso que en el curriculum que aparece en las solapas de su libro, además de alguno de los datos anteriores y muchos otros, aparece que está casado con Elvira Lindo, también escritora, magnífica periodista y espléndida ensayista y novelista.

*La noche de los tiempos* es su obra más reciente, a su salida la obra recibió diversas críticas, algunas negativas; uno de los asuntos que reiterativamente fueron criticados es que se trataba de “otra” novela sobre la Guerra Civil Española.

Yo la compré recién salida y la anduve rondando varias semanas antes de empezar a leerla, porque se trata de una obra muy larga, casi mil páginas (exactamente 958 de texto). Sin embargo, en cuanto uno la toma es imposible separarse de ella. De ninguna manera es una obra fácil, desde luego está espléndidamente escrita. Muy al inicio parece reiterativa y con un exceso de descripciones y adjetivos, pero pronto se da uno cuenta que nunca sobra

nada que el análisis de las situaciones y los personajes es espléndido y que el uso de los adjetivos, aunque muy muy amplio, es siempre justo y preciso.

Sí es cierto que es otra novela sobre la Guerra Civil Española, pero sólo porque se desarrolla durante los prolegómenos de la guerra y un tiempo después, lo que aprovecha Muñoz Molina para hacernos estar en contacto con alguno de los principales participantes, especialmente del bando republicano. Como debe ser, de manera novelada, particularmente interesante resulta la presencia del Dr. Negrín, quién además de ser un destacado investigador, fue funcionario de la República Española y uno de los principales protagonistas de la cruenta batalla que se llevó durante la Guerra Civil.

Pero que *La noche de los tiempos* se desarrolle durante una batalla no es lo principal. Lo verdaderamente extraordinario de la novela es el análisis, el desarrollo que logra con los personajes, que bien pudieran estar en una entreguerra o en cualquiera otra de las horribles guerras que la humanidad ha sufrido. Ignacio Abel parece el personaje principal, pero la esposa, la novia, o cualquier otro pudiera ser considerado en este papel, porque todos están extraordinariamente desarrollados. Lo importante es el análisis de las pasiones, amores, crueldades y miserias humanas realizado a través de los personajes.

No me parece exagerado comparar *La noche de los tiempos*, con grandes novelas, tanto por su contenido como por su extensión, como *La montaña mágica* o *Guerra y Paz* en las que tampoco importa que se desarrollen en un pabellón de tuberculosos o durante la invasión napoleónica a Rusia, sino lo que sucede con los personajes. El tiempo decidirá si está en esta categoría particular o es otra novela muy larga. Si no tienen miedo a la extensión hay que leerla.

# Normas para autores

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

1. El texto deberá entregarse en Insurgentes Sur No 569 piso 6, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF, impreso por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 hojas.  
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Introducción.** Exprese brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

- b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
  - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resume las observaciones importantes.
  - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
  - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial. La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:  
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-9.  
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:  
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.  
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
12. **Trasmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

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