

NOTA AL EDITORIAL

Hace sólo unos días y después de una plática, sobre las responsabilidades éticas del profesor, con mi amigo Octavio Curiel Hernández, me comentó que recientemente había encontrado un documento escrito por Oscar Saita Kamino. Octavio ocupa actualmente los cargos de Jefe de Medicina Interna y Profesor del curso de la misma especialidad en el Hospital 1° de Octubre del ISSSTE, que muchos años desempeñó Oscar. El documento debe haber sido de lo último producido por

el Dr. Saita, dado que aunque no tiene fecha contiene una cita bibliográfica de 1998 y él falleció en mayo de 2000, después de un largo periodo de enfermedad. Decidimos publicarlo tal como lo escribió, sin hacer ninguna modificación o intento de corrección, como un homenaje a nuestro amigo Oscar Saita, porque además contiene ideas valiosas que por supuesto siguen teniendo vigencia.

Manuel Ramiro H.
Editor

Filosofía en la educación del médico internista

Dr. Oscar Saita Kamino

La palabra filosofía se deriva de dos raíces griegas: filos (amor) y sofía (sabiduría), es el amor a la sabiduría. Esta definición aclara muy poco para quien no se ha documentado en esta materia.

Es una ciencia de las humanidades, cuya esencia Sto. Tomás de Aquino la definió como “La ciencia de todas las cosas desde el punto de vista de sus causas supremas”. La filosofía nos explica, el porqué y para qué de los diferentes criterios, nos ayuda a comprender el pensamiento de las otras personas. Los conceptos filosóficos son instrumentos útiles a la mente humana para expresar sus intuiciones; nos ayuda a entender al hombre y por consiguiente a nosotros mismos.

Las ramas de la filosofía técnica son las siguientes:

- **La epistemología**, es la que estudia la estructura, métodos y validez de nuestro conocimiento.
- **La metafísica**: nos ayuda a diferenciar lo real de lo aparente, algunas veces se le llama ontología o la ciencia de ser.

- **La lógica**: es el estudio de las reglas y técnicas de razonar.
- **La ética**: que algunos llaman filosofía moral, que da los principios de conducta que nos ayudan a juzgar si un pensamiento, juicio o acción son buenos o malos.
- **La estética**: disciplina que nos ayuda a juzgar la belleza y la fealdad.

En tanto no conozcamos a plenitud al hombre y su entorno, toda ciencia y disciplina creadas por el hombre necesitan de una filosofía, porque cuando la discusión a nivel material, emocional y científico de un planteamiento, no produce una solución bien definida, es cuando el hombre debe apoyarse en la filosofía.

La filosofía constituye la forma fundamental de encontrarle un sentido a la vida en los momentos críticos, es la búsqueda de un sentido a la existencia del hombre. No es sólo un privilegio de los filósofos o seres humanos fuera de serie, es también una tendencia de la mayoría de los seres humanos comunes.

En cada época de la historia de la humanidad, la filosofía ha tratado de analizar la problemática de su tiempo;

así mismo ha servido para abrir nuevos caminos en el pensamiento. Las formas de organización social del hombre y procesos de cambios, han tenido en su inicio una base en la filosofía política.

LA FILOSOFÍA EN LA EDUCACIÓN DEL MÉDICO INTERNISTA

Tipo de Médico Internista

La Medicina Interna es una de las cuatro disciplinas troncales o básicas de la Medicina, por lo que el médico dedicado a esta especialidad debe conservar las características de un médico generalista y las de un especialista en esta amplia rama.

La existencia de las especialidades troncales, en lugar de perder vigencia cada día aumentan su importancia, a consecuencia de la gran fragmentación de la atención médica actual, mi estimado amigo, el Dr. Francisco Esquivel, dice que “es la reforma agraria mexicana aplicada a la medicina” que transformó en confeti el quehacer médico, esa fragmentación parece ir en aumento, dividiéndose los sistemas y aún los órganos por zonas, transformando a algunos colegas prácticamente en técnicos, y en esa atomización del organismo humano, cada día sabe menos el vecino de lo que hace el otro, cada uno cree en su propia objetividad “la de la máquina” y tiende a calificar la opinión analítica de otros como falsa.

Concepto de un buen Internista

El médico internista debe ser un médico especialista, con conocimientos científicos básicos amplios en la biología sana y enferma de la persona, adulta, además poseer un conocimiento sensible, conceptual y holístico; distinguir el yo profundo del empírico; desarrollar el nosotros, poseer lógica en su actuación, capacidad de autocritica, y proceder siempre con ética.

Para tratar de alcanzar el objetivo final del internista planteado, debemos ser capaces que a lo largo de su educación desarrolle un pensamiento universal, para captar la totalidad prescindiendo de las formas y estructuras propias que generalmente aporta todo individuo al momento de conocer; aprenda a desprenderse de sus propias categorías y valores, para poder entender las ajenas.

Los conocimientos básicos amplios se enseñarán por diversos métodos, en un tiempo determinado convencio-

nalmente, pero suficiente para lograrlo, el conocimiento del detalle lo llevará a cabo primordialmente por autoenseñanza.

El conocimiento sensible, aquel que se adquiere por medio de los sentidos, debe desarrollarse lo máximo posible. Utilizarlos para obtener todos los datos necesarios, que sean útiles para reconocer los trastornos de los enfermos. Además, en nuestra profesión es muy necesario un sexto sentido, “el sentido común”, desafortunadamente muchas veces es el menos común de los sentidos.

Un ejemplo frecuente es aquella persona de más de 80 años, que al acudir con un especialista de gran postín por padecer de insomnio, le realizan entre otros “perfiles” de laboratorio el de lípidos, resultando con un cifra de colesterol un poco elevada y el médico, entre sus poli-indicaciones le impone una dieta tan restrictiva como poco apetitosa, y el hipolipemiente de moda y obvio el más caro, el paciente al conocer su precio tiene la sensación que ya se normalizó su colesterol: el paciente reflexiona y con sentido común seguramente ausente en su médico, toma la decisión de no utilizar el medicamento y seguir con su dieta acostumbrada, que ya es escasa y magra, debido a algunos cambios físicos por su edad.

El conocimiento conceptual, estimulando la capacidad de intuición y de abstracción.

El conocimiento holístico o totalizador, para poder captar a los objetos y a la persona por medio de la capacidad cognoscitiva, sin las estructuras impuestas, sin limitar el horizonte, sin separar sus partes, un horizonte total, abierto y en lo posible ilimitado, abriendo las posibilidades para acercarse a la manera de percibir de los demás desarrollando la empatía.

El yo empírico es el físico, aquel que podemos ver frente a un espejo; y el yo profundo es un conocimiento suprasensible, en el cual residen la libertad, la moralidad, la voluntad, la capacidad de juicio, coincide con nuestra calidad de persona, es el sujeto y causa de nuestros actos humanos, y es el núcleo de nuestra identidad personal.

Las personas en su mayoría viven en el plano de tener, algunas en la de ser, y pocas en el nosotros. Según Gabriel Marcel, el nosotros, nos orienta a valores superiores de tipo comunitario, actuando en favor de nuestro prójimo, la familia, la sociedad y la comunidad, y no una actitud individualista o narcisista.

La evaluación se fomenta comparando los resultados propios con criterios externos, evitando la valorización,

que es comparar con tendencias subjetivas e individuales.

Razonar correctamente es una habilidad indispensable, en la vida cotidiana, en el trabajo científico, así como en la filosofía, ayudando en su fomento la lógica.

La ética es la normatividad del derecho y no la del hecho, facilita al estudiante la captación de valores superiores, que su aprecio dará una orientación a su conducta. La ética, no se aprende con una actitud bibliómana, información que fastidia al estudiante con un exceso de textos moralizantes; debe enseñarse con el ejemplo personal, con una actitud positiva, con empatía, con retroalimentación, con la consideración del mundo personal del estudiante, una actitud humana del profesor, y el análisis de casos reales.

Estilo de actuación

El hombre se parece a los animales en su actuación instintiva, buscando lo agradable y el placer y evitando lo desagradable y el dolor. Un buen número de personas utiliza como criterio de actuación esas formas instintivas, prácticamente desconociendo o ignorando que existan otras formas. Las personas pueden actuar, basadas con el super yo, regidas por normas insensibles, rígidas, rigurosas, no permitiendo las excepciones. Con la presión social influenciados por el ambiente, el uso y la propaganda, generalmente son proclives a cambiar con frecuencia por la moda o el modo imperante. Con criterio legal basado en las leyes, sin caer en la exageración del legalismo. Con criterio axiológico, actuando conforme a los valores morales superiores, conducido siempre por un criterio moral y ético; de acuerdo con el yo profundo que ayuda al hombre a captar valores suprasensibles, como los conceptos de democracia, solidaridad, honorabilidad, honestidad, fidelidad. Los médicos y con máxima prioridad el médico internista, debe de actuar como una persona madura, basado en los tres últimos criterios. Es de extrema importancia que se le eduque al internista, en el valor de la meditación y de la reflexión para normar la conducta de su actuación.

Nivel de responsabilidad del alumno

El alumno, en nuestro caso el médico residente, es el primero y principal responsable de su educación, con mucha frecuencia no sucede así, por el supuesto erróneo de que se trata de un adulto maduro.

Debe ser así, porque él tomó la decisión voluntariamente, la mayoría de las veces escogió el centro de educación y la disciplina que desea aprender. Debe de ser muy consciente que su objetivo es llegar a ser un buen médico internista, aprovechando el presente en la forma mejor posible para disfrutar de un mañana con una vida buena, en un país en donde pocos llegan a la educación de posgrado y donde la educación promedio es de 7 años.

Nivel de responsabilidad del profesor

Los profesores de un centro académico para la educación del internista, deben preocuparse porque su centro realice lo mejor posible, su misión de educar a los educandos, investigar los problemas importantes de su profesión y de la sociedad, el cuidado de excelencia profesional a sus pacientes. Si un centro educativo dedicado a la atención de pacientes, éste no es su objetivo esencial o su atención es deficiente, no existe la justificación moral suficiente para hacer enseñanza e investigación.

Los profesores, deben planear una enseñanza clínica, una enseñanza tutorial y una instrucción individual. Se debe tener un Consejero con ciertas características personales, para que el alumno pueda discutir problemas académicos individuales o situaciones personales; sea un promotor, un mentor, y un orientador para los estudiantes y sus tutores.

El profesor será y funcionará como un guía y orientador, un instructor, un promotor para que el alumno se desarrolle en un ámbito académico agradable, con libertad, independencia, capacidad de crítica y la posibilidad de disentir. Además debe procurar que su mejor enseñanza sea a través de su actuación proporcionando un ejemplo personal. Fomentar en el médico residente, la inquietud de establecer su propio plan de estudios, su autoevaluación continua y la responsabilidad en sus éxitos y fracasos.

Tipo y nivel de disciplina

La disciplina generalmente es rechazada en forma instintiva, pero no se trata de establecer medidas de represión, sino ciertas normas para poder trabajar en grupo con otras personas con diversos criterios y valores, con la finalidad de proporcionarle un orden al centro académico. La libertad no debe confundirse con el libertinaje y el desorden. Es indispensable establecer tiempos, ya que, existe un tiempo total para un curso educativo. Exigir un horario establecido y una asiduidad, ya que además que atienden pacientes aprenden actuando responsablemente.

Las sanciones deben evitarse al máximo, menos establecer castigos en tiempo, porque el único castigado resulta ser el enfermo, que le tocó por mala suerte que lo atienda un médico castigado. La única sanción efectiva es la suspensión del curso, de aquel alumno que comete una indisciplina moral o ética grave o reiteradamente falta en su preparación, teórica y en su entrenamiento clínico, así como por su falta de interés en la enseñanza y en la investigación que le sea asignada.

Estructura y dinámica de la personalidad

Los educadores, deben de tener siempre presente que llevan a cabo su labor con individuos, pero sólo serán efectivos si comprenden y entienden que deben considerarlos como sujetos de la humanidad.

Se debe de tomar en cuenta que en el proceso educativo interviene el funcionamiento de la personalidad, que se puede explicar a través de cuatro principios: el principio del apetito que le da la fuerza motriz a la vida. El de autodeterminación, basado en la libertad de albedrío, que puede generar satisfacciones y frustraciones pero la meta debe ser la de alcanzar una libertad reflexiva que le enseñe cómo el conocimiento adquirido puede guiarlo en su práctica. La autorrealización, es llevar a cabo nuestras potencialidades por medio de nuestra capacidad y facultades pero, se debe de tomar en cuenta que las condiciones de cada persona en su vida previa y actual pueden limitar la forma y el grado de la autorrealización. La autointegración que ayuda a unir las energías, para tener una vida agradable y satisfactoria, a veces los valores no se pueden conciliar en la misma persona por ejemplo, una vida dedicada al desempeño como médico internista está en contra de hacerse millonario, por lo que es necesario tener bien determinadas las metas y valorar sincera y honestamente las capacidades y estar conscientes que implica un esfuerzo importante; con frecuencia los verdaderos deseos y metas de la vida quedan ocultos por influencia de una personalidad atractiva o más fuerte y tardíamente se descubre la o las verdaderas metas deseadas.

Lo anterior expresado, debe comentarlo el profesor a sus alumnos, para que a mayor satisfacción pueda existir un mejor aprovechamiento del periodo educativo.

Los valores

En la educación hay que tomar en cuenta los valores, siempre presentes y con influencia en la vida de las personas.

Los valores económicos no causan la misma satisfacción que la destreza, la inteligencia, la competencia, pero debemos enseñar al alumno que en la sociedad actual es necesario el dinero, sin caer en la ilusión de desdeñarlo o de venerarlo. También son necesarios sin mucha explicación los valores relacionados con la salud y la recreación. La sociedad actual parece otorgarle muy poco valor al estado de salud, ya que los gobiernos en los tiempos de crisis económicas, manejan demagógicamente las áreas de la salud y la educación pero son las más sacrificadas en su presupuesto; además a las personas en general les pesa gastar en la atención de su salud aunque despilfarran en consumir objetos o alimentos inútiles e innecesarios.

Es indispensable que al médico se le eduque en los valores universales, como la honestidad, la lealtad, el respeto a la vida, el respeto a los demás, etc., por desgracia cada día más olvidados.

Planes de estudio

Rechazo todo plan de estudio para la educación del médico internista, basado en una parte muy importante en las “clases teóricas de aula” ya que fomenta la pasividad del alumno. Además en la educación de posgrado ya debería de existir un sentido de autopreparación y si no es así, hay que fomentarlo, el profesor debe de ser un guía, un orientador y un jerarquizador de la educación. En la medicina no existe mejor método de preparación que la experiencia cotidiana en el trato con los pacientes y el dilucidar las dudas conforme surjan con el esfuerzo del propio alumno.

El plan debe de despertar la necesidad de conocimiento, estimulando el estudio por medio del fomento de la lectura cotidiana, enseñar las habilidades de estudio, interpretación de símbolos, atención adecuada del enfermo, crítica y autocrítica, deliberación, análisis, síntesis. Aprender a aprender y disfrutar la adquisición del conocimiento.

Todo plan de enseñanza debe de considerar prioritario el aprender a aprender; este saber, posibilita todos los demás, despierta en el alumno el objetivo de la excelencia que ocasionalmente se alcanza. La capacidad de aprender está formada de dudas, forma una conciencia crítica en lugar de una aceptación satisfecha, vuelve al alumno activo en su aprendizaje y en la búsqueda del conocimiento.

Desarrollo de una Metodología

En el proceso de educación-aprendizaje, debe de existir un método “saber cómo”. El método significa lo que conlleva orden y la ausencia de método el desorden. Cuando comprendemos el porqué y para qué de lo que realizamos los resultados son mayores, que cuando ignoramos las razones de la conducta y decisiones que asumimos.

Todo plan de educación debe de tener una psicología educativa y una epistemología de la teoría del conocimiento, para que con la pedagogía y la tecnología en enseñanza, aporten la experiencia para llevar a cabo el arte de enseñar.

La transmisión del conocimiento de la medicina interna, no debe ser únicamente la enseñanza de conocimientos teóricos y de destrezas, es indispensable que se eduque al futuro profesional en un ideal como médico internista y un proyecto para el desempeño de su vida profesional. Se transmite en la educación aquello que se considera de valor y que debe persistir. El que educa debe de asumir la responsabilidad de lo que transmite, que debe ser aquello que tiene el valor para ser conservado, en el caso de no desear adquirir esa responsabilidad es mejor que se retire y deje el camino para otros dispuestos a asumirla.

La organización del Centro Educativo

Un centro dedicado a la educación del médico internista debe ser sitio de enseñanza para la ciencia médica avanzada. Escoger a sus alumnos de acuerdo a sus criterios. Debe de llevar a cabo la investigación de los principales problemas que afectan a la sociedad que pertenecen, descubriendo conocimientos locales o generales. En todos los Centros Educativos del Área para la Salud se atienden enfermos, y la enseñanza y la investigación no pueden realizarse con el menoscabo de la atención a los pacientes que acuden en busca de auxilio médico.

Se debe organizar el Centro de Educación de Posgrado en Medicina Interna, con la finalidad de que los problemas sean planteados siempre desde los niveles:

- a) Informativo
- b) Emocional
- c) Filosófico, en este último analizar si lo que planteamos es:
 1. Realmente cierto
 2. Realmente valioso
 3. Realmente efectivo

El centro educativo debe garantizar un ambiente de sincera autocrítica, empezando como es evidente por las autoridades y maestros, para que en el desempeño profesional de los alumnos, reconozcan cuando algo no saben o está fuera de su competencia, ya que la sociedad y las personas ponen sus vidas en manos del profesionista médico.

La sociedad le demanda al profesional médico:

- a) Reconocida competencia
- b) Indiscutible lealtad
- c) Una ética estricta

Todos los profesionales que se dedican a la medicina están obligados a cumplir con dichas exigencias, pero hay que aclarar que aunque la sociedad al médico le exige más, en la actualidad le retribuye o paga mal, seguramente por un concepto mal definido de que el médico y la medicina son un apóstol y un apostolado, pero por otro lado paga exageradamente y fuera de toda lógica por artículos de consumo de “marca”. El hombre ha olvidado que lo creado y producido está a su “servicio y no el hombre al servicio de la producción”.

En el presente siglo la ciencia y la tecnología se han desarrollado a un ritmo vertiginoso, pero los centros de educación y los códigos éticos se han quedado atrás, la ciencia médica no ha sido ajena a este espectacular “avance”, aprovechando los avances tecnológicos. En la actualidad está invadida de tecnología que ha facilitado el trabajo, ayudando a precisar el diagnóstico, pero menor solución para problemas de tratamiento.

La medicina, como todo, se ha masificado, llegando a un mayor grupo de gentes pero ha perdido una gran porción de humanismo.

Los profesores de medicina y en especial los de los centros educativos de posgrado tenemos que estimular la reflexión sobre los avances, para conocer y comprender lo que ha acontecido en esta área y poder adquirir la pericia y sabiduría para utilizarlos y manejarlos. Estamos obligados a igualar la educación tecnológica con la educación ética y moral, para que no quede la medicina humana supeditada únicamente a las “leyes del mercado libre”, con resultados desastrosos que ya empezamos a observar. Samuel Ramos plantea que, al llegar a un cierto desarrollo, la civilización ha tomado un impulso propio que el hombre no ha podido detener, acentuando cada vez más su carácter mecánico. El maquinismo, creado para facilitar el trabajo del hombre, lo convierte en instrumento de servidumbre. Su admiración por el poder lo ha convertido hoy en un fiel servidor de

la máquina que tiene para muchos hombres el prestigio de un nuevo fetiche. La enorme fuerza sugestiva de las máquinas tiende a imponer a la sociedad una organización mecánica.

El hombre debe, como persona, buscar la dirección de la inteligencia, debe de dominar el señorío de su espíritu, para tener una dirección en su vida y saber a dónde se dirige. Cuando se utiliza la tecnología con racionalidad el hombre puede ser un gigante, pero, si la utiliza irracionalmente se transforma en un enano.

Debemos promover que el médico internista, para su correcto desempeño, sea una persona culta, la cultura no solamente consiste en un conjunto de conocimientos, arte, costumbres y creencias de un grupo social; su finalidad no es nada más la acumulación del saber, sino el despertar de una conciencia amplia de los valores.

Para todos aquellos que quieren hacer a la educación en la escuela el sustituto del hogar y del medio, recuerden que solamente es un complemento en la educación. Fernando Savater afirma que cualquier educación, por mala que sea, obtiene los suficientes resultados como para despertar en quien la recibe el deseo de hacerlo mejor cuando sea su responsabilidad. De la educación superior, siempre se obtendrán resultados si el alumno es responsable de la misma, reciba orientación y no caiga en el oscurantismo de desear que la educación superior se le proporcione digerida para que le cueste menos esfuerzo.

Los profesores y los alumnos de posgrado debemos ser concientes que la educación ha sido y aún es discriminadora social y económica tanto en países avanzados como en países como el nuestro.

Los que en nuestro país tuvimos y tenemos acceso a la educación de posgrado es un privilegio obtenido a través de una educación casi gratuita y por influencia de nuestros padres y del ambiente en que nos desarrollamos, despertaron en nosotros la inquietud de superación. Seguramente no sería así, de nacer en otro medio y de otros padres, claro, no seríamos los mismos, pero es un buen ejercicio de reflexión, para pensar en las oportunidades que tuvimos y tenemos.

Estamos obligados a prepararnos lo mejor posible, con aplicación y con empeño a pesar de los obstáculos y restricciones que encontremos. Pocos son los que tienen

todo facilitado, pero no se debe perder el tiempo en la queja, porque dejaremos de avanzar y menos alcanzaremos la meta o las metas que deseamos. Debemos actuar reflexivamente, no dejar de hacer o dejarlo para otro día, porque cuando en el futuro decimos “hubiera” es que ya no es posible hacerlo o lograrlo.

Me atreví a tratar de ser un filósofo aficionado, ignorante y torpe, para hacer algunas reflexiones de la educación médica de posgrado en la Medicina Interna en nuestro país, por la experiencia de 20 años como profesor de posgrado. No he pretendido faltarle el respeto a los sabios en la materia, pero si con esto logro que otros con mejor preparación discutan y escriban sobre el tema, me daré por muy bien remunerado y será un motivo de gran satisfacción personal.

Mucho de lo tratado es tan viejo como el inicio de la filosofía con los presocráticos, pero se ha olvidado en este siglo, y en especial en el final, por el comportamiento de la mayoría, el hombre perdió su importancia en favor de instituciones, sociedades, grupos, organizaciones, empresas, etc., olvidando que todo ha sido creado por el ser humano para su bienestar, y el hombre no debe sacrificarse por el bienestar de sus creaciones.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Reale G y Antiseri D: Historia del Pensamiento Filosófico y Científico, Tomos I, II y III, 2a ed. Barcelona, Herder, 1991
2. Platón: La República, 2a ed, México, Ed. Mex Unidos, 1985
3. Popper KR: Conjeturas y Refutaciones. El desarrollo del conocimiento científico, 1a ed, Barcelona, Paidós Ibérica, 1967
4. Serrano JA: Introducción a la Filosofía de la Ciencia, 2a ed, México, Progreso, 1986
5. Gutiérrez R: Introducción a la filosofía, 2a ed, México, Esfinge, 1994
6. Savater F: El Valor de Educar, 1a ed, México, 1997
7. Ramos S: Hacia un Nuevo Humanismo, 3a ed, Fondo de Cultura Económica, México, 1997
8. Sociedad Internacional Pro-Valores Humanos E. Fromm S. Zubirán A.C.: I Symposium Internacional Humanismo y Sociedad, 1a ed, México, I.N.N. “Salvador Zubirán”, 1990
9. Villardel F: Ética y Medicina, 1ª ed, Madrid, Espasa-Calpe, 1988
10. Velasco M, Cano F: Bioética, 1a ed, México, Ed. Piensa, 1998
11. Passmore J: Filosofía en la enseñanza, Fondo de Cultura Económica, México, 1983

El tratamiento intensivo del síndrome metabólico reduce el nivel de riesgo cardiovascular

Noreen Rosendo Ballesteros,* Marco Antonio Arceo García, Jaime Carranza Madrigal

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome metabólico es una agrupación de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Los mecanismos fisiopatológicos principales del síndrome metabólico son la obesidad y la resistencia a la insulina. Recientemente se sugirió que el síndrome metabólico es una condición de alto riesgo cardiovascular; sin embargo, no se ha realizado un estudio que evalúe el efecto del tratamiento global del síndrome metabólico en los niveles de riesgo cardiovascular después de la intervención terapéutica.

Objetivo: determinar el riesgo cardiovascular de los pacientes con síndrome metabólico de acuerdo con los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP) y establecer cuál es la influencia del tratamiento de los componentes del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular y determinar la resistencia a la insulina en los pacientes con síndrome metabólico y su modificación con el tratamiento.

Pacientes y método: estudio observacional, prospectivo y longitudinal efectuado en 194 pacientes de los que 40 recibieron tratamiento durante al menos un año. El cálculo del riesgo cardiovascular se aplicó antes y después de recibir tratamiento con las tablas para riesgo cardiovascular de la Sociedad Europea de Hipertensión versión 2007. El tratamiento consistió en recomendaciones de dieta, actividad física y fármacos específicos para los factores de cada paciente.

Resultados: el riesgo cardiovascular basal se distribuyó así: 0% riesgo bajo, 32% riesgo moderado, 63% riesgo alto, 5% riesgo muy alto. Un año después: 18% riesgo bajo, 51% riesgo moderado, 31% riesgo alto y 0% riesgo muy alto. Los cambios significativos se produjeron en el perímetro abdominal ($p=0.027$), presión arterial sistólica ($p=0.002$), colesterol total ($p=0.0001$), triglicéridos ($p=0.0001$), C-HDL ($p=0.008$) y C-LDL ($p=0.006$). Sólo hubo reducción de la resistencia a la insulina en los pacientes con riesgo cardiovascular bajo postratamiento.

Conclusiones: el tratamiento intensivo del síndrome metabólico reduce significativamente el riesgo cardiovascular y la resistencia a la insulina.

Palabras clave: resistencia a la insulina, riesgo cardiovascular, síndrome metabólico, tratamiento.

ABSTRACT

Background: The metabolic syndrome is a cluster of factors for cardiovascular disease. The main physiopathogenic mechanisms of the metabolic syndrome are obesity and insulin resistance. Recently the international organisms have suggested that metabolic syndrome is a high cardiovascular risk condition. However it has not been done a trial to assess the effect of global treatment of metabolic syndrome and its impact on the cardiovascular risk levels after therapeutic intervention.

Objectives: To determine the cardiovascular risk of patients with metabolic syndrome according to the NCEP criteria, to establish the influence of the treatment of metabolic syndrome components on cardiovascular risk levels and to determine the presence of insulin resistance in the patients with MS and its modification with the treatment for metabolic syndrome components.

Patient and Methods: We studied 194 patients, 40 of them received treatment for at least one year. We applied the cardiovascular risk assessment before and after a year of treatment using the cardiovascular risk charts of the ESH, in the 2007 version. The treatment was diet and physical activity recommendations as well as specific drugs for the risk factors that the patient presented at the first evaluation.

Results: The baseline cardiovascular risk was distributed as the following: 0% low risk, 32% moderate risk, 63% high risk, 5% very high risk. After a year with treatment the cardiovascular risk distribution was 18% low risk, 51% moderate risk, 31% high risk, 0% very high risk. The significant changes were in waist circumference ($p=0.027$), systolic blood pressure ($p=0.002$), total cholesterol ($p=0.0001$), triglycerides ($p=0.0001$), HDL-C ($p=0.008$) and LDL-C ($p=0.006$). The reduction in insulin resistance was only achieved by the patients with low cardiovascular risk after treatment.

Conclusions: Intensive treatment of metabolic syndrome significantly decreases cardiovascular risk and insulin resistance.

Key words: Cardiovascular risk, insulin resistance, metabolic syndrome, treatment.

Desde hace más de 40 años se conoce que los principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular son el tabaquismo, la elevación de la presión arterial, las concentraciones elevadas de colesterol-LDL, las bajas de colesterol-HDL y la diabetes mellitus tipo 2.¹ El síndrome metabólico es un agregado de los factores de riesgo más peligrosos para padecer enfermedad cardiovascular como: la diabetes o elevación de la glucosa en ayuno, la obesidad abdominal, la dislipidemia aterogénica y la elevación de la presión arterial.² Los mecanismos etiopatogénicos subyacentes del síndrome metabólico son aún un reto para los expertos, pero la resistencia a la insulina y la obesidad central siguen considerándose los elementos más significativos.³ La genética, el sedentarismo, la edad, un estado proinflamatorio y los cambios hormonales pueden tener también algún efecto causal; sin embargo, su papel puede variar según el grupo étnico.⁴ Todavía no se ha realizado un estudio donde se evalúe el efecto del tratamiento integral en pacientes con síndrome metabólico y la repercusión que se produce en el riesgo cardiovascular después de un tiempo de intervención terapéutica. Los objetivos del presente estudio fueron establecer el nivel de riesgo cardiovascular en los pacientes con síndrome metabólico al momento de ser diagnosticados de acuerdo con los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP), evaluar la modificación del nivel de riesgo cardiovascular después de un año de haber recibido el tratamiento integral para los componentes del síndrome metabólico y determinar la presencia o no de resistencia a la insulina en los pacientes con síndrome metabólico y su modificación probable después de recibir un año de tratamiento integral.

* Médico pasante en Servicio Social de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. Morelia, Mich.

Clínica Cardiometabólica de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Ventura Puente 455-B, Chapultepec Norte. Morelia 58260, Mich. Correo electrónico: jcmavocat@yahoo.com.mx
Recibido: 18 de enero, 2010. Aceptado: abril, 2010.

Este artículo debe citarse como: Rosendo-Ballesteros N, Arceo-García MA, Carranza-Madrigal J. El tratamiento intensivo del síndrome metabólico reduce el nivel de riesgo cardiovascular. *Med Int Mex* 2010;26(5):421-430.

www.nietoeditores.com.mx

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo y longitudinal efectuado en una muestra secuencial de pacientes con síndrome metabólico de acuerdo con los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP).⁵

Procedimiento

Se seleccionaron los expedientes de la Clínica Cardiometabólica de los pacientes que habían acudido entre julio de 2007 y marzo de 2008 (n=304). Se separaron los que fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios de síndrome metabólico del NCEP y que contaban con la evaluación basal completa de las variables contenidas en las tablas para el cálculo del riesgo cardiovascular de la SEH en la versión publicada en el 2007 (n=194), se realizó el cálculo del riesgo cardiovascular según las tablas mencionadas. A quienes recibieron el tratamiento integral del síndrome metabólico durante al menos un año y que contaban en el expediente con la evaluación completa de las variables postratamiento se les aplicó de nuevo el cálculo del riesgo cardiovascular (n=40). Se calculó la resistencia a la insulina mediante el método del Homeostasis Model Assesment (HOMA).⁶

Tratamiento del síndrome metabólico

Se hizo de acuerdo con los procedimientos establecidos en la Clínica Cardiometabólica.

Sobrepeso

Se estableció un plan dietético de reducción de 500 a 1000 Kcal, con la siguiente distribución de nutrientes: 50% carbohidratos, 20% proteínas y 30% grasas, de estas últimas la mayor parte monoinsaturadas.⁷ Se hicieron recomendaciones prácticas acerca de la restricción o supresión de ciertos alimentos en relación con otros problemas concomitantes (diabetes, dislipidemias, gota, etc.). Se estableció un programa de ejercicio aeróbico según las condiciones del paciente, caminata (40 minutos por lo menos dos veces por semana), bicicleta, trote, ejercicios aeróbicos de bajo impacto, natación (20 minutos por lo menos dos veces por semana). En los casos en que se consideró necesaria la adición de fármacos, se utilizó sibutramina a dosis de 15 a 30 mg diarios o bien compuestos como el orlistat, acarbosa o metformina de acuerdo con el juicio clínico del médico tratante.

Hipertensión

Se trató según los lineamientos establecidos por la OMS,⁸ la ESH20,⁹ el JNC en su más reciente versión y el II Consenso Nacional de Hipertensión³⁵.¹⁰

Intolerancia a la glucosa

Se estableció un programa de tratamiento dietético y de ejercicio pertinente en caso de sobrepeso, con los ajustes necesarios en el caso de dislipidemias o hiperuricemia concomitantes. Como tratamiento farmacológico se utilizó metformina a dosis de 500 a 2550 mg al día, acarbosa 100 a 200 mg al día, pioglitazona 15 a 45 mg al día o rosiglitazona 2 a 4 mg al día.

Diabetes mellitus

Se estableció un programa de tratamiento dietético y de ejercicio pertinente en caso de sobrepeso, con los ajustes necesarios en el caso de dislipidemias o hiperuricemia concomitantes. Se hicieron recomendaciones prácticas, fácilmente comprensibles acerca de la restricción de carbohidratos simples, almidones y grasas saturadas. Se recomendó el mayor porcentaje posible de grasas monoinsaturadas y alimentos ricos en fibra soluble. Se estableció un programa de ejercicio aeróbico de acuerdo con las condiciones del paciente: caminata (40 minutos por lo menos dos veces por semana), bicicleta, trote, ejercicios aeróbicos de bajo impacto, natación (20 minutos por lo menos dos veces por semana).

Medicamentos

En caso de sobrepeso se inició tratamiento con metformina a dosis de 500 a 2550 mg diarios; en caso de no alcanzar el control se agregó un secretagogo de insulina como glibenclamida 5 a 10 mg antes de cada alimento, repaglinida 0.5 a 2 mg antes de cada alimento, nateglinida 120 mg antes de cada comida o glimepirida 2 a 4 mg diarios, también se utilizaron los inhibidores de la DPP-IV como la sitagliptina 50 a 100 mg diarios, vildagliptina 50 a 100 mg diarios; o bien los miméticos de incretinas como exenatide a dosis de 5 o 10 mcg diarios. Si el paciente no tenía sobrepeso se inició con el secretagogo de insulina y luego se adicionó la metformina. En caso de falta de control, se agregó una tiazolidinediona, si el descontrol era predominantemente en ayunas, rosiglitazona 4 a 8 mg diarios o pioglitazona 15 a 45 mg diarios; o si el descontrol era posprandial se prefirió acarbosa a dosis de 50 a 100 mg con el primer

bocado de cada alimento. En caso de falta de control se agregó el fármaco no incluido previamente y en caso de aun así no alcanzar las metas terapéuticas se suspendieron los fármacos nocturnos y se inició insulina N 0.06 UI/kg de peso por la noche a las 22:00 h hasta un máximo de 25 U. Si no se consiguieron los objetivos de control se suspendieron los antidiabéticos orales, a excepción de las tiazolidinedonas, y se inició insulinoterapia con esquema mínimo de dos aplicaciones al día.

Dislipidemias

Tratamiento dietético, restricción calórica y plan de ejercicio en caso de sobrepeso, restricción de carbohidratos en caso de hipertrigliceridemia y de grasas saturadas y colesterol en caso de hipercolesterolemia. La duración de la dieta y la adición de fármacos se hicieron de acuerdo con las recomendaciones del NCEP¹¹ en su tercera versión.

Tratamiento antiplaquetario

Se estableció tratamiento con aspirina 100 mg diarios o clopidogrel 75 mg diarios en los pacientes con un riesgo cardiovascular igual o mayor al 10% a 10 años¹² y en los diabéticos de más de 40 años con algún otro factor de riesgo cardiovascular,¹³ siempre y cuando no existiera alguna contraindicación específica y la presión arterial se encontrara controlada.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva de la población estudiada, que incluyó medidas de tendencia central como la media y medidas de dispersión, como la desviación estándar, el error estándar y rango. Para determinar el efecto de las intervenciones terapéuticas sobre el grado de riesgo cardiovascular se aplicó prueba de t de Student pareada y prueba de la ji al cuadrado. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

Este proyecto se presentó para su revisión y aprobación ante el Comité de Bioética en la Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Además, se realizó de acuerdo con la legislación vigente derivada de la Ley General de Salud y a los lineamientos establecidos en la más reciente revisión de la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas de Investigación Clínica y de la Conferencia Internacional de Armonización.

RESULTADOS

Se trataron 40 pacientes durante un año, sus características basales y al año del tratamiento se muestran en el Cuadro 1. De esos pacientes, 19 recibieron algún fármaco antihipertensivo, 15 antidiabéticos, 11 fibratos, 12 estatinas, 7 antiplaquetarios y 12 sólo se trataron con cambios en el estilo de vida. Hubo reducciones significativas en el promedio de cintura, presión arterial sistólica, colesterol total, triglicéridos y C-LDL, con un aumento significativo en el promedio del C-HDL. En el Cuadro 2 se muestra el porcentaje de pacientes con alteraciones cardiometabólicas basales y al año de tratamiento. En el Cuadro 2 también se muestra cómo hubo incrementos significativos en el porcentaje de pacientes normalizados de la presión arterial sistólica, el colesterol total y los triglicéridos.

En cuanto al nivel de riesgo cardiovascular, la Figura 1 muestra la distribución basal del mismo. Ahí se observa que 68% de los pacientes estaban en la categoría de riesgo alto o muy alto, el resto en riesgo moderado y no había pacientes en riesgo bajo. Al cabo de un año de tratamiento del grupo de riesgo moderado uno incrementó su riesgo, nueve permanecieron en la misma categoría y tres lo redujeron; mientras que en los del grupo de alto y muy alto riesgo no hubo ninguno que incrementara su riesgo, 11 permanecieron en la misma categoría y 16 pacientes lo redujeron. De manera que al cabo de un año de tratamiento la distribución de los pacientes respecto a su

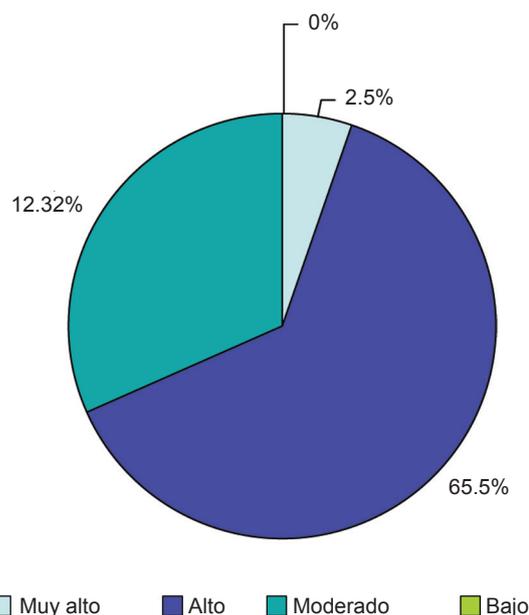


Figura 1. Distribución de la categoría de riesgo cardiovascular al inicio del estudio.

riesgo cardiovascular cambió a solamente 31% en riesgo alto, ninguno en muy alto, 51% en riesgo moderado y 18% llegaron al nivel de riesgo bajo (Figura 2).

El Cuadro 3 muestra las características de la población estudiada clasificada en dos niveles de riesgo cardiovascular: moderado contra alto y muy alto, ahí se muestra que en el promedio de las variables registradas, fueron la

Cuadro 1. Promedio y desviación estándar (DE) de los componentes del síndrome metabólico, insulina, HOMA y variables vasculares y de función endotelial (* $p < 0.05$ vs basal).

Variables	Basal	Intervalo	1 año	Intervalo
Peso	75.3±14.81	45.5-108.0	71.75±14.98	44-106.4
IMC	30.03±4.61	19.69-39.19	29.16±5.18	19.78-44.85
P. Abdominal	98.33±10.92	74-120	94.5±12.37 *	67-124
PAS	135.52±16.89	101-184.9	127.54±14.9 *	95.3-163
Colesterol total	208.43±51.86	99-382	179±39.76 *	95-279
Triglicéridos	227.55±107.4	102-653	158.8±72.75 *	60-405
C-HDL	44.13±12.3	22-73	49.15±16.4 *	25-104
C-LDL	122.04±45.29	261-46.2	99.27±39.86 *	22.8-220.8
Glucosa A	110.45±29.11	83-196	103.88±21.85	61-184
Glucosa PP	123.98±50.15	66-322	124.8±46.19	66-343
HOMA	4.02±3.62	0.15-19.01	4.4±4.38	0.71-19.9
Insulina	14.4±9.22	2-43.8	16.11±13.77	3.2-65
VDF (%)	19.16±11.7	4.44-45.16	15.13±9.92	-7.5-35.29
I-MC	0.59±0.16	0.3-0.8	0.59±0.19	0.1-1.0
Exc. Ur. Alb.	12.23±5.09	5-30	18.32±9.62 *	5-50

Cuadro 2. Porcentaje de pacientes normales y con alteración en los componentes del síndrome metabólico, insulina, HOMA y variables vasculares y de función endotelial (* p= <0.05 vs basal)

Alteraciones	Normales basal (%)	Alterados basal (%)	Normales 1 año (%)	Alterados 1 año (%)
Sobrepeso	7.5	92.5	15	85
Obesidad abdominal	10	90	17.5	82.5
Hipertensión sistólica	70	30	85	15*
CT >200	45	55	70	30*
TG >150	17.5	82.5	57.5	42.5*
Hipoalfa-lipoproteinemia	45	55	57.5	42.5
LDL >100	37.5	62.5	52.5	47.5
Disglucemia en ayuno	47.5	52.5	55	45
Intolerancia a la glucosa	77.5	22.5	52.5	27.5
Resistencia a la insulina	45	55	42.5	57.5
Hiperinsulinemia	52.5	47.5	50	50
Disfunción endotelial	82.5	17.5	77.5	22.5
Aterosclerosis	77.5	22.5	77.5	22.5
Microalbuminuria	97.5	2.5	90	10

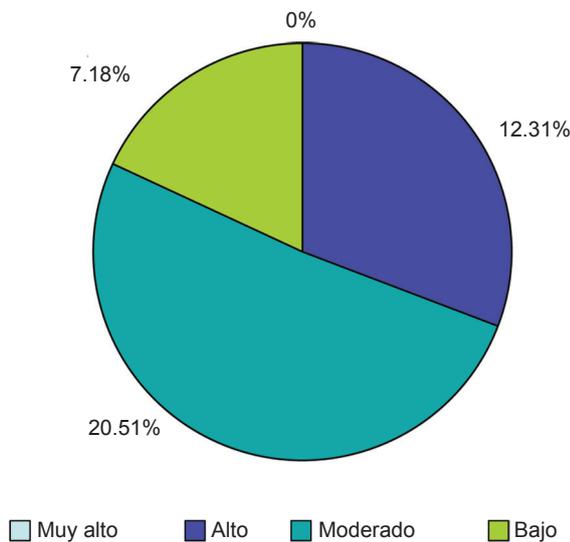


Figura 2. Distribución de la categoría de riesgo cardiovascular al año.

presión arterial sistólica y la glucemia de ayuno, es decir el nivel de las cifras tensionales y la diabetes, lo que hacía la diferencia en cuanto a riesgo cardiovascular.

En el Cuadro 4 se ilustra la proporción de alteraciones cardiometabólicas iniciales en los dos grupos de riesgo cardiovascular, de nuevo se encuentra que los de alto y muy alto riesgo cardiovascular tenían un porcentaje mayor de sobrepeso y obesidad, hipertensión sistólica, disglucemia

de ayuno, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y aterosclerosis carotídea. Mientras que los de riesgo moderado mostraron mayores proporciones de obesidad abdominal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y disfunción endotelial.

En el Cuadro 5 se muestran los promedios de las variables estudiadas, al cabo de un año de tratamiento, en los pacientes incluidos pero ahora clasificados de acuerdo con el riesgo cardiovascular alcanzado con el tratamiento. En él se aprecia que los que llegaron a riesgo cardiovascular bajo tienen significativamente menores valores de IMC y circunferencia de cintura que los de riesgo cardiovascular moderado y alto. También tuvieron menores niveles de glucemia de ayuno y de dos horas postprandial respecto a los de riesgo moderado. Los valores de presión arterial sistólica son significativamente mayores en los de riesgo alto, tanto respecto al riesgo moderado como al riesgo bajo.

El Cuadro 6 muestra cómo en los pacientes que alcanzaron el riesgo cardiovascular bajo todos llegaron a niveles de normalidad en cuanto a presión arterial sistólica, glucemia de ayuno, tolerancia a la glucosa y excreción urinaria de albúmina. En el mismo Cuadro se ilustra cómo la proporción de sobrepeso y obesidad por IMC, la obesidad abdominal, la hipoalfalipoproteinemia, la disfunción endotelial y la microalbuminuria mostraron una tendencia creciente relacionada con el nivel de riesgo cardiovascular alcanzado. El grupo de riesgo cardiovascular moderado fue

Cuadro 3. Promedio y DE de los componentes del síndrome metabólico, insulina, HOMA y variables vasculares y de función endotelial, comparación de los pacientes con riesgo alto y moderado basal (* p= <0.05 alto vs moderado).

Variable	Rcv moderado	Rango	Rcv alto y muy alto	Rango
Peso	73.32±14.69	45.5-96.6	76.37±15.04	58-108
IMC	30.16±4.91	19.69-37.30	29.97±4.55	21.67-39.19
Perímetro abdominal	98±11.77	78-120	98.48±10.72	74-119
PAS	118.95±9.76	101-129.1	143.49±13.44*	119.8-184.9
Colesterol total	217.46±53.47	126-289	204.07±51.51	99-382
Triglicéridos	238.23±120.5	118-582	222.41±102.54	102-653
C-HDL	42.23±13.43	22-72	45.04±11.87	25-73
C-LDL	128.86±42.18	79.6-193	112.1±46.74	28-261
Glucosa A	97.46±15.22	83-139	116.7±32.23*	83-196
Glucosa PP	108.23±22.2	66-150	131.56±57.98	71-322
HOMA	3.27±2.44	0.15-9.58	4.37±4.13	0.73-19.01
Insulina	13.15±8.05	0.7-27.9	14.26±26.10	2-43.8
% VDF	16.14±9.28	8.51-34.29	20.75±12.77	4.44-45.16
Íntima-media	0.58-0.12	0.4-0.8	0.6±0.18	0.3-0.8
Exc. Ur. Alb.	10.77±2.77	10-20	12.93±5.81	5-30

Cuadro 4. Porcentaje de pacientes normales y con alteración en los componentes del síndrome metabólico, insulina, HOMA y variables vasculares y de función endotelial, comparación de los pacientes con riesgo alto y moderado basal (* p= <0.05 alto vs moderado, **p<0.05 moderado vs alto).

Alteraciones	Normales rcv mod (%)	Alterados rcv mod (%)	Normales rcv alto (%)	Alterados rcv alto(%)
Obesidad y sobrepeso	15.4	84.6	3.71	96.29*
Obesidad abdominal	7.7	92.3**	33.4	66.6
Hipertensión sist	100	0	81.49	18.51*
CT >200	38.47	61.53**	70.3	29.62
TG >150	15.39	84.61**	51.86	48.14
Hipoalfalipoproteinemia	30.77	69.23**	37.04	62.96
LDL >100	30.77	69.23**	44.45	55.55
Disglucemia en ayuno	69.24	30.76	48.15	51.85*
Intolerancia a la glucosa	92.31	7.69	70.38	29.62*
Resistencia a la insulina	46.16	53.84	37.04	62.96*
Hiperinsulinemia	46.16	53.84**	48.15	51.85
Disfunción endotelial	53.85	46.15**	81.49	18.51
Aterosclerosis	92.31	7.69	74.08	25.92*
Exc. Ur. Alb.	100	0	96.3	3.7

el que tuvo los porcentajes mayores respecto a los otros dos grupos de riesgo, en cuanto a hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, disglucemia de ayuno, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y aterosclerosis carotídea.

DISCUSIÓN

En respuesta a la pregunta que dio origen a esta investigación, se encontró que la mayoría de los pacientes al ser diagnosticados con síndrome metabólico sí estaban en la

Cuadro 5. Promedio y DE de los componentes del síndrome metabólico, insulina, HOMA y variables vasculares y de función endotelial, comparación de los pacientes con riesgo bajo, moderado y alto tras un año de tratamiento (* p < 0.05 alto vs bajo, ** p < 0.05 moderado vs bajo, *** p < 0.05 alto vs moderado).

Variables	Rcv bajo	Rango	Rcv mod	Rango	Rcv alto	Rango
Peso	58.22±11.34	44.5-77.6	75.5±16.8 **	59-106.4	73.1±8.1*	60.5-88.8
IMC	24.54±3.6	19.8-28.3	30.26±5.84**	23.62-44.8	29.9±3.1*	24.5-36
Perímetro abdominal	83.14±2.26	67-104	97.8±13.3 **	77-124	95.4±5.8*	86-107
PAS	120.81±15	95.3-137	123.2±14.6	99-163	139.1±7.9* (***)	130-159.3
Colesterol total	200.7±23	151-221	177.8-35.5	119-265	169.9±51	22.8-189
Triglicéridos	164.6±56.7	91-253	164.2±69.7	68-349	146±89.02	60-405
C-HDL	55.6±26.1	33-87	47±10	25-65	49.1±22.3	30-104
C-LDL	126.5±44.8	83.8-220.8	97.7±33.4	63.8-192	86.1±42.9	22.8-189
Glucosa A	83.5±12	61-95	109.7±16.2**	86-143	105.5±28.4	78-184
Glucosa PP	95.6±16.11	66-112	126.4±32.8**	82-213	139.3±68.5	66-343
HOMA	2.44±1.44	0.71-4.89	5.55±5.43	1.49-19.9	3.5±2.7	1.1-9.6
Insulina	12.12±7.3	3.2-25.1	19.2±17	6-65	13±8.8	5.4-34
% VDF	14.11±15.4	3.22-25	16.2±10.8	-7.5-35.29	12.9±7	7.3-25
Íntima-media	0.52±0.2	0.3-0.9	0.6±0.2	0.1-1	0.58±0.15	0.4-0.8
Exc. Ur. Alb.	13.5±6.3	5-20	17±7.1	5-30	23.3±13	10-50

Cuadro 6. Porcentaje de pacientes normales y con alteración en los componentes del síndrome metabólico, insulina, HOMA y variables vasculares y de función endotelial, comparación de los pacientes con riesgo bajo, moderado y alto tras un año de tratamiento (* p < 0.05 alto vs bajo, ** p < 0.05 moderado vs bajo, *** p < 0.05 alto vs moderado)

Alteraciones	Normales rcv bajo (%)	Alterados rcv bajo (%)	Normales rcv mod (%)	Alterados rcv mod (%)	Normales rcv alto (%)	Alterados rcv alto (%)
Sobrepeso y obesidad	57.2	42.8	14.29	85.71**	8.4	91.6* (***)
Obesidad abdominal	42.86	57.14	19.05	80.95**	0	100*(***)
Hipertensión S	100	0	90.48	9.52**	66.7	33.3(***)
CT >200	14.29	85.71*(**)	80.96	19.04***	83.4	16.6
TG >150	19.04	80.96*(**)	47.62	52.38***	75	25
Hipoalfa-lipoproteinemia	57.15	42.85	57.15	42.85	50	50*(***)
LDL >100	14.29	85.71*(**)	57.15	42.85(***)	66.7	33.3
Disglucemia en ayuno	100	0	38.1	61.9*(***)	58.4	41.6
Intolerancia a la glucosa	100	0	61.91	38.09*(***)	75	25
Resistencia a la insulina	57.15	42.85	38.1	61.9*(***)	41.7	58.3*
Hiperinsulinemia	57.15	42.85	38.1	61.9*(***)	58.4	41.6
Disfunción endotelial	85.72	14.28	76.2	23.80**	50	50*(***)
Aterosclerosis	95.24	4.76	75	25*(***)	85.72	14.28*
Exc. Ur. Alb.	100	0	90.48	9.52**	83.4	16.6*(***)

categoría de alto riesgo cardiovascular. A pesar de las recientes recomendaciones de organizaciones internacionales de proponer al síndrome metabólico como condición de alto riesgo cardiovascular, en este trabajo un porcentaje de los participantes estaba en la categoría de riesgo cardiovascular moderado desde antes de recibir el tratamiento integral. En el estudio DICOPRESS,¹⁴ único que se encuentra publicado

al respecto, en donde se utiliza una versión previa de estas tablas de riesgo, encontraron que 72.7% de los pacientes que participaron se encontraban en la categoría de riesgo alto o muy alto. En tanto que por el análisis de los resultados de este estudio se encuentra 68% en las mismas categorías de riesgo sólo que nuestra población tiene diagnóstico específico de síndrome metabólico.

El tratamiento integral, farmacológico y no farmacológico, después de un año, permitió que un poco más de la mitad de los pacientes participantes se encontraran en la categoría de riesgo moderado y que actualmente ya existan pacientes en la categoría de riesgo cardiovascular bajo. Estos son los primeros datos de intervención en el síndrome metabólico que exploran este cambio en el nivel de riesgo cardiovascular.

Al comparar los promedios de los componentes del síndrome metabólico, variables de función endotelial y HOMA de los pacientes antes de recibir el tratamiento integral, se encontró una reducción estadísticamente significativa en el valor del perímetro abdominal, presión arterial sistólica, C-LDL y mejoría en los niveles C-HDL después de un año de tratamiento integral. Del trabajo de Phelan et al,¹⁵ en donde se observa que se lograron reducciones en el perímetro abdominal, presión sistólica y en las concentraciones de triglicéridos, de la glucosa, así como aumento en los niveles de C-HDL, únicamente con cambios en el estilo de vida. Estos datos fueron semejantes a los obtenidos en nuestra clínica, a excepción de la glucosa. Esto apoya la idea de que la parte medular del tratamiento del paciente con síndrome metabólico debe ser el cambio en el estilo de vida, mejorando la calidad de su dieta y aumentando la cantidad de ejercicio que realiza.

Después de un año de tratamiento integral aumentó el promedio de la excreción urinaria de albúmina, sin llegar a niveles de microalbuminuria que es un indicador de daño endotelial, especialmente en la función permeable de este órgano, la cual tiene una prevalencia entre 5 y 8% en la población sin diabetes mellitus o sin hipertensión,¹⁶ aunque para los que sí tienen diabetes, la prevalencia de microalbuminuria puede llegar a ser hasta de 39%.¹⁷

El tratamiento farmacológico se estableció de acuerdo con los factores de riesgo del paciente, y siempre buscando aprovechar los efectos pleiotrópicos de los fármacos. La combinación de estatina y fibrato mejora la dislipidemia del síndrome metabólico al aumentar el C-HDL, cambios en la cantidad de colesterol LDL, lo que modifica la morfología de esta lipoproteína cambiando su fenotipo de ser pequeña y densa a grande y rica en colesterol, lo que dificulta su transporte hacia el interior del endotelio, evitando la formación de ateromas.¹⁸ Además, se ha comprobado que las estatinas aumentan la síntesis de óxido nítrico en el endotelio y disminuyen las concentraciones de proteína C reactiva como marcador de inflamación.¹⁹

En cuanto al tratamiento antihipertensivo, se prefirieron los antihipertensivos del tipo bloqueadores del receptor de angiotensina II o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que además de corregir los niveles de hipertensión de los pacientes, disminuyen la resistencia a la insulina, reducen la microalbuminuria y ayudan a evitar la hipertrofia del ventrículo izquierdo.²⁰

Al comparar a los pacientes que tuvieron al menos tres indicadores para el diagnóstico del síndrome metabólico, se vio que entre quienes tenían riesgo cardiovascular moderado y alto, antes del tratamiento integral, la única variable significativa era la presión sistólica elevada.

Los valores más altos en las concentraciones de glucosa se explican en virtud de que en la población estudiada había mayor prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes en la categoría de riesgo cardiovascular alto (8 de 26).

El promedio de c-LDL es menor en los sujetos con alto riesgo cardiovascular, lo que sugiere que se trata de lipoproteínas del fenotipo aterogénico, pobres en colesterol y que con facilidad, debido a su menor tamaño, logran la diapédesis a través de las células endoteliales para la formación de la placa de ateroma. En 7 de 12 sujetos con concentraciones de c-LDL menores a 100 mg/dL, se acompañó de hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia, lo que según el ATP-III constituye la tríada aterogénica.¹¹ Esta condición tiene relación con la mayor prevalencia de aterosclerosis en sujetos con riesgo cardiovascular alto.

La función endotelial vasomotora se encuentra preservada en los pacientes con riesgo cardiovascular alto y síndrome metabólico, antes del tratamiento integral, lo cual pudiera ser un mecanismo de compensación ante la elevación de la presión arterial sistólica que se presenta en estos pacientes.

Después del tratamiento integral, si se comparan los pacientes que seguían con riesgo alto respecto a los que alcanzaron riesgo bajo, se encontró que los componentes con diferencias estadísticamente significativas fueron los relacionados con la obesidad como enfermedad, y la presión arterial elevada, y son los determinantes de que se encuentren dentro de la categoría de riesgo cardiovascular alto.

Entre los pacientes con riesgo cardiovascular moderado y bajo, son significativamente mayores los valores de glucosa en ayuno y postprandial, lo que al parecer constituye la principal diferencia entre estos dos grupos de pacientes, ya que en los valores del perfil de lípidos,

la presión arterial sistólica y las variables endoteliales no hubo diferencias significativas.

Al comparar las características de los pacientes participantes con riesgo moderado y alto después del tratamiento integral, se encontró que la única diferencia significativa se presentó en la presión sistólica elevada, que es la condición por la cual se encuentran en este nivel de riesgo.

De la misma manera que al momento del diagnóstico, luego de un año de tratamiento, se presentan valores menores en la concentración del c-LDL en los pacientes con riesgo alto, sólo 3 de los 12 pacientes de este grupo tomaban alguna estatina, altamente sugerente de lipoproteínas pequeñas y densas, por demás aterogénicas.

En el único grupo donde se logró un promedio de HOMA menor a 2.5, como indicador de no resistencia a la insulina, fue en el grupo de pacientes con riesgo bajo después del tratamiento, grupo de pacientes que también tuvo los promedios menores en cuanto a IMC y perímetro abdominal; por tanto, se infiere la importancia de la reducción de peso y perímetro abdominal para lograr la disminución de la resistencia a la insulina.

En los pacientes con riesgo cardiovascular bajo y síndrome metabólico se observa un aparente “empeoramiento” en el colesterol total y C-LDL; sin embargo, esto se traduce mejor como una normalización del perfil de lípidos, debido a que aumentan los valores de C-HDL y disminuyen los de triglicéridos, y se modifica el tipo de LDL corrigiendo los fenómenos descritos previamente como “triada aterogénica”.

Cuando se analizó el grupo de pacientes con riesgo moderado, notamos que hubo un empeoramiento en las concentraciones de glucosa y de las variables que muestran el estado vascular de estos pacientes. Al parecer, el daño endotelial es más difícil de corregir que las variables consideradas factores de riesgo. El empeoramiento en las concentraciones de glucosa parece que se acompaña de pobre reducción en la prevalencia de obesidad central que presentaron estos pacientes, la cual sí se logró en los pacientes con riesgo cardiovascular bajo, quienes tienen pocos casos de este problema.

En los pacientes con riesgo cardiovascular alto existe mayor prevalencia de sujetos con intolerancia a los carbohidratos, condición de alto riesgo para diabetes en el corto plazo. La aterosclerosis no logró corregirse, probablemente

debido a la persistencia de la dislipidemia aterogénica que presentan estos pacientes.

CONCLUSIONES

Este reporte sugiere que para lograr la reducción del riesgo cardiovascular del paciente con síndrome metabólico, lo más importante es el apego al tratamiento no farmacológico constituido por las recomendaciones de dieta y actividad física, ya que como podemos observar en los pacientes que logran llegar a riesgo cardiovascular bajo, al corregir la obesidad y el sobrepeso es posible que se normalice el metabolismo de los carbohidratos, que mejore el perfil de lípidos y que exista una prevalencia menor de alteraciones endoteliales.

Las limitaciones de este estudio son el tamaño de la muestra, y el tiempo de seguimiento; podría considerarse mayor tiempo de seguimiento para poder establecer asociación con ocurrencia de eventos cardiovasculares a largo plazo. Aún no ha podido establecerse si las alteraciones endoteliales pueden corregirse, quizá también sea necesario seguir a este grupo de pacientes por mayor tiempo para comprobarlo.

REFERENCIAS

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
3. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53(8):2087-2094.
4. Anderson PJ, Critchley JAJH, Chan JCN, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *International Journal of Obesity* 2001;25:1782.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev* 2005;13:322-327.
6. 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.
7. Carranza J, Alvizouri M, Rodríguez A, Campos Y, et al. Lower quantities of avocado as daily source of monounsaturated fat: effect on serum and membrane lipids, endothelial function, platelet aggregation and c-reactive protein in patients with metabolic syndrome. *Med Int Mex* 2004;20:417-424.

8. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.
9. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European Heart Journal Advance Access published June 11, 2007*.
10. Cardona-Muñoz EG, Carranza-Madrigal J, Hernández y Hernández H. Tratamiento. Modificaciones del estilo de vida. Tratamiento farmacológico. Actualización del Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. *Med Int Mex* 2006;22:55-63.
11. 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.
12. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular diseases and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002;106:388-391.
13. American Diabetes Association. Aspirin Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1):S72-S73.
14. Martín-Baranera M, et al. Estratificación y grado de control del riesgo cardiovascular en la población hipertensa española. Resultados del estudio DICOPRESS. *Med Clin (Barc)* 2007;129(7):247-251.
15. Phelan S, et al. Weight loss and metabolic syndrome. *International Journal of Obesity* 2007;(31):1442-1448.
16. Ochodnický P, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47 [Suppl 2]:S151-S162.
17. Parving HH, et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney International* 2006;69: 2057-2063.
18. Abdel-Maksoud, et al. Effects of Modifying Triglycerides and Triglyceride-rich Lipoproteins on Cardiovascular Outcomes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51:331-351.
19. Patel TN, Mehdi H, Deepak BL. A review of high-dose statin therapy: targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis. *Eur Heart Journal* 2007;28(6):664-672.
20. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European Heart Journal Advance Access published June 11, 2007*.

Inhibidores de la secreción ácida gástrica para profilaxis de úlceras por estrés, indicaciones apropiadas e inapropiadas y su impacto económico en un hospital de segundo nivel en Mexicali

José Manuel Avendaño Reyes,* Hiram Javier Jaramillo Ramírez,** Moisés Rodríguez Lomelí***

RESUMEN

Antecedentes: las úlceras por estrés en los pacientes críticamente enfermos son un padecimiento ampliamente conocido; sin embargo, a partir de la aparición de los fármacos que aumentan el pH gástrico, la incidencia de estas ha disminuido. En la actualidad, la prescripción de inhibidores de secreción ácida gástrica para profilaxis para úlceras por estrés se ha extendido y sobreutilizado, incluso en pacientes sin indicaciones.

Objetivo: demostrar la sobreutilización de inhibidores de secreción ácida gástrica como profilaxis de úlceras por estrés en un hospital de segundo nivel de Mexicali.

Material y método: estudio retrospectivo, observacional y transversal de expedientes clínicos de pacientes del Hospital General de Mexicali hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, Cirugía, Urgencias y Terapia Intensiva entre junio y septiembre de 2009.

Resultados: se incluyeron 828 pacientes y recibieron terapia inadecuada 73% de pacientes de los servicios de Urgencias, 62% de Cirugía, 42.8% de Medicina Interna y 12% de la Unidad de Cuidados Intensivos. El costo total de la profilaxis inadecuada fue de \$77,415.52.

Conclusiones: la diferencia en la prescripción inadecuada por parte de los diferentes servicios puede estar relacionada con la preparación del personal becario y médicos adscritos.

Palabras clave: inhibidores de secreción ácida gástrica, profilaxis, úlceras por estrés

ABSTRACT

Background: The development of stress ulcer in patients who have had such stressful events it is a well-known entity, nevertheless, from the appearance of the medicaments that increase the gastric pH, the incident of these has diminished. Making clinical use of these inflated estimates has patient care implications and cost implications, because stress ulcer prophylaxis adds to the number of medications given and increases the risk and cost of adverse reactions.

Objective: The present study tries to demonstrate that the overuse of the inhibiting of acid gastric secretion like prevention for stress ulcer in a hospital of The Mexicali's second level.

Material and method: The study is retrospective, observational, of the patients' clinical processes of the General Hospital of Mexicali, of patients hospitalized in the services of internal medicine, surgery, emergency room, and intensive therapy in the from June to September, 2009.

Results: 828 patients were included, the percentage that received inadequate therapy they were 73 % of emergency room, 62 % surgery, 42.85 % of medicine hospitalized and 12 % of UCI. The total cost for inadequate prevention was 77,415.52 weight.

Conclusions: The difference in the inadequate prescription on the part of the different services, can be related to the preparation of the personal scholar and assigned.

Key words: inhibiting of acid gastric secretion, prevention, stress ulcer.

* Jefe de Medicina Interna.

** Médico del servicio de Medicina Interna.

*** Epidemiólogo.
Hospital General de Mexicali, BC.

Correspondencia: Dr. José Manuel Avendaño Reyes. Hospital General. Segundo piso. Calle del Hospital sin número. Centro Cívico. Mexicali 21000, BC.

Correo electrónico: hiramjaramillo@yahoo.com.mx

Recibido: 22 de abril, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Avendaño-Reyes JM, Jaramillo-Ramírez HJ, Rodríguez-Lomelí M. Inhibidores de la secreción ácida gástrica para profilaxis de úlceras por estrés, indicaciones apropiadas e inapropiadas y su impacto económico en un hospital de segundo nivel en Mexicali. Med Int Mex 2010;26(5):431-436.

www.nietoeditores.com.mx

El sangrado del tubo digestivo secundario a úlceras por estrés, es una entidad reconocida en pacientes críticamente enfermos, lo que ha motivado la profilaxis con inhibidores de la secreción ácida gástrica con distintos medicamentos. Sin embargo, el uso de esta terapia se ha extendido a pacientes con indicaciones poco precisas e incluso incorrectas, que ha motivado la realización de estudios que demuestran el encarecimiento del tratamiento de los pacientes, además de la exposición a efectos adversos, como el incremento del riesgo de neumonías, modificaciones en la vida media de diversos fármacos, mal absorción de nutrientes, cefalea, vértigo, náuseas, vómitos, entre muchos otros.

Puesto que nuestro hospital no se encuentra exento de esta práctica decidimos realizar esta investigación en la que documentamos en qué condiciones se indica la terapia profiláctica para sangrado por úlceras de estrés, en los diferentes servicios del Hospital General de Mexicali, los costos que genera la terapia adecuada y la inadecuada.

Desde el siglo XIX se conocen las erosiones y úlceras gástricas por estrés. Sin embargo, no fue sino hasta inicios de la década de 1970 cuando se realizaron estudios que sugerían que el ácido gástrico era la causa de la úlcera.^{1,2}

En el decenio de 1980 la incidencia de las úlceras por estrés, relacionadas con sangrado, fue disminuyendo gracias a las terapias que aumentaban el pH gástrico, de ahí que la profilaxis de las úlceras por estrés se estableciera como una rutina en la mayor parte de las unidades de cuidados críticos.¹

Para establecer el daño a la mucosa por estrés se han utilizado diversos términos, entre los más comúnmente encontrados destacan: úlceras por estrés, erosiones por estrés, gastritis por estrés, gastritis hemorrágica, gastritis erosiva y la enfermedad de la mucosa relacionada con estrés.³ Todos estos términos implican estrés fisiológico que daña la mucosa gástrica.

Factores de riesgo para sangrado

En el estudio realizado por Cook en 1994 se estableció que los únicos pacientes en riesgo incrementado de hemorragias digestivas por úlceras de estrés eran los enfermos con coagulopatía o con ventilación mecánica por más de 48 horas.⁴ Posteriormente se han identificado otros factores de riesgo para úlceras por estrés, entre los que destacan: a) insuficiencia renal aguda, b) insuficiencia hepática aguda, c) sepsis, d) hipotensión, e) daño espinal o cerebral seve-

ro, f) anticoagulación, g) historia de sangrado digestivo, h) quemaduras de más de 35% de la superficie corporal total, i) cirugía mayor con duración superior a 4 horas y j) administración de altas dosis de corticoesteroides.^{1,2,5-10.}

A pesar de esto, la terapia antisecretora sigue indicándose sin justificación en los pacientes en unidades de cuidados intensivos. Fuera de la unidad de cuidados críticos, en donde la prescripción de antisecretores como profilaxis de úlceras por estrés debiera ser infrecuente, existe información relacionada con su sobreutilización en los servicios de hospitalización del área de Medicina Interna y Urgencias.¹¹ Cuando las indicaciones no son precisas se incrementa de manera importante el costo del tratamiento a las instituciones y a los pacientes, y se expone a los enfermos a los efectos adversos de dichos medicamentos sin justificación. Incluso, no son pocos los pacientes que una vez egresados del hospital continúan recibiendo este tipo de medicamentos por prescripción de sus médicos tratantes.

La fisiopatología de la enfermedad de la mucosa gástrica por estrés es multifactorial e involucra complejas interacciones. Entre éstas la hipoperfusión esplácnica, activación del sistema simpático, incremento en la liberación de catecolaminas, disminución del gasto cardiaco y liberación de citocinas inflamatorias. Estos mecanismos contribuyen a mantener una mejor perfusión en órganos vitales, como el cerebro. Durante un periodo prolongado estas alteraciones dañan la mucosa gástrica por reducción del flujo sanguíneo local, disminución del aporte de oxígeno y de la secreción de bicarbonato. La motilidad digestiva está disminuida, lo que retarda la remoción del ácido y de otros irritantes del estómago e incrementa el riesgo de ulceración.¹² Otro factor importante de lesión de la mucosa es el daño por reperusión. Cuando el flujo sanguíneo se restablece después de un periodo prolongado de isquemia, se elevan las concentraciones de óxido nítrico con hiperemia secundaria, muerte celular e incremento de la respuesta inflamatoria. Esto da como resultado daño al epitelio del tubo digestivo con mayor riesgo de ulceración.

El sangrado de tubo digestivo alto en los pacientes críticamente enfermos incrementa la mortalidad cuatro veces en comparación con los que no sangran.¹³

En la bibliografía existen pocos estudios que analizan las indicaciones precisas, el costo de la sobreutilización y la incidencia de efectos adversos de fármacos inapropia-

damente indicados. En nuestra revisión, no encontramos estudios parecidos en México.

La profilaxis del sangrado del tubo digestivo por úlceras por estrés se define como la administración de dos o más dosis de bloqueadores de receptores de histamina H₂, antiácidos, sucralfato, análogos de prostaglandinas o inhibidores de bomba de protones.

La profilaxis adecuada es la que se administra a pacientes que cumplen con alguna de las siguientes condiciones: *a)* coagulopatía, *b)* ventilación mecánica por más de 48 horas, *c)* insuficiencia renal aguda, *d)* insuficiencia hepática aguda, *e)* sepsis, *f)* hipotensión, *g)* daño espinal o cerebral severo, *h)* anticoagulación, *i)* antecedentes de sangrado digestivo, *j)* quemaduras de más de 35% de la superficie corporal total, *k)* cirugía mayor con duración superior a cuatro horas, y *l)* administración de altas dosis de corticoesteroides.^{1,2,5-10} La coagulopatía se define como la trombocitopenia menor de 50,000; INR mayor a 1.5, TP mayor a 1.5 veces el valor del testigo TTP mayor de dos veces el valor del control. Y los tratados con heparina o warfarina. La insuficiencia hepática aguda se define como la concentración de bilirrubinas totales mayor de 8.8 mg/dL, TGO mayor de 500 mg/dL, coma hepático. El trauma severo de cráneo es el que padece el paciente con traumatismo craneoencefálico con calificación en la escala de coma de Glasgow menor de 5 puntos. Las dosis altas de esteroides a pacientes que reciben más de 200 mg de hidrocortisona o su equivalente .

MATERIAL Y METODO

Estudio retrospectivo, observacional y transversal efectuado con los expedientes clínicos de pacientes del Hospital General de Mexicali para conocer las indicaciones y utilización inadecuada de medicamentos antiseoretos como profilaxis del sangrado digestivo por úlceras de estrés.

Se obtuvieron los números de expediente de pacientes ingresados de junio a septiembre de 2009 a la Unidad de Cuidados Intensivos, servicios de Medicina Interna, Cirugía y de Urgencias Adultos. Posteriormente se revisaron los expedientes del archivo. Los costos generados por la administración se obtuvieron de los registros de la farmacia del Hospital General de Mexicali.

La información se recabó y anotó en una hoja especial de recolección de datos en la que se consignaron la información general del paciente, servicio, número de

expediente, tipo de tratamiento, vías de administración e indicaciones.

El tamaño de la muestra se calculó con la siguiente fórmula: $N = Z\alpha^2 P(1-P)/i^2$. El valor de $Z\alpha$ representa el riesgo α fijado y establecido en 1.96 para α 0.05.

i = precisión con que se desea obtener el parámetro = 0.05

El número de pacientes necesarios fue de 369 para tener un grado de confianza de 95%.

Los criterios de inclusión fueron: cualquier género, mayores de 18 años de edad, pacientes hospitalizados consecutivos en los servicios de Unidad de Cuidados Intensivos, Urgencias Adultos, Hospitalización, Cirugía y Hospitalización de Medicina Interna, admitidos entre junio y septiembre de 2009.

Los criterios de exclusión fueron: ser menores de 18 años de edad, tener otra indicación para el tratamiento con medicamentos antiseoretos: *a)* úlcera péptica activa, *b)* enfermedad por reflujo gastroesofágico, *c)* erradicación de *Helicobacter pylori*, *d)* estados hipersecretorios (Zollinger-Ellison, hiperplasia de células G, mastocitosis sistémica, etc.), *e)* dispepsia no investigada y *f)* sangrado de tubo digestivo alto (con sospecha de origen péptico).

Los criterios de eliminación fueron: *a)* expediente incompleto y *b)* hoja de recolección de datos llenada de manera incompleta.

Definición de la intervención

Se describió la utilización adecuada, o no, de los medicamentos antiseoretos de ácido para la profilaxis de sangrado por úlceras de estrés en los servicios de hospitalización del Hospital General de Mexicali.

Criterios para la evaluación de la intervención

El expediente clínico debió reunir los requisitos de la Norma Oficial Mexicana para la Elaboración del Expediente Clínico: hoja frontal, hojas de notas médicas, firmas de médicos tratantes, exámenes de laboratorio, historia clínica, hojas de enfermería y de consentimiento informado. La hoja de recolección de datos se llenó completa sin necesidad de validación debido a que la información recabada fue sencilla y objetiva.

Las variables continuas se expresan en medias, medianas, desviación estándar e intervalos. Las variables cualitativas en porcentajes. Para determinar los factores relacionados con la prescripción inadecuada de terapia

antisecretora se realizó un análisis univariado y las variables significativas se sometieron a análisis de regresión logística múltiple.

Los intervalos de confianza se calcularon con la siguiente fórmula: $P \pm Z_{\alpha} \sqrt{P(1-P)/n}$.

Los cálculos de RM, P y ji al cuadrado se calcularon con el programa Epi-Info/Statcalc.Exe.

RESULTADOS

Se revisaron 1,128 expedientes de pacientes ingresados a los servicios de cirugía, medicina interna, urgencias y terapia intensiva entre el 1 de junio de 2009 y el 30 de septiembre del mismo año.

Se excluyeron 219 expedientes (19.4% del total). Las causas fueron: expediente mal ordenado 119, sangrado de tubo digestivo alto 47, menor de 18 años 27, servicio de Ginecología 22, úlcera péptica 3 y dispepsia con un expediente. No se encontraron 80 expedientes en el archivo del hospital.

Se incluyeron 798 pacientes. El número de expedientes por cada servicio fue: Urgencias 378 (45.65%), Cirugía 255 expedientes (30.79%), Medicina Interna 170 pacientes (20.53%) y Unidad de Cuidados Intensivos 25 pacientes (3.01%). (Figura 1)

El costo de cada ampolla de omeprazol de 40 miligramos fue de 32.50 pesos, y por cada ampolla de ranitidina inyectable de 50 miligramos 0.58 pesos.

Del servicio de Cirugía General se incluyeron 255 pacientes. De ellos, 147 (57.5%) recibió terapia inhibidora de la secreción ácida gástrica durante su estancia hospitalaria.

De los 147 pacientes que tuvieron tratamiento profiláctico para úlceras por estrés, 92 (62%) recibieron el medicamento de manera inapropiada (indicación incorrecta).

En 68% de los casos de terapia inadecuada se utilizó omeprazol, que generó un gasto de 16,537.33 pesos en cuatro meses.

La ranitidina se administró de forma inadecuada en 31.5% de los pacientes de cirugía, que generó un gasto de 62.71 pesos en los cuatro meses del estudio.

El costo total de la terapia inadecuada en el servicio de Cirugía fue de 16,600.04 pesos en cuatro meses. (Cuadro 1)

Del servicio de Medicina Interna se incluyeron 170 pacientes. De ellos, 70 (41.1%) recibieron terapia inhibidora de la secreción ácida gástrica durante su estancia hospitalaria.

De los 70 pacientes que tuvieron tratamiento profiláctico para úlceras por estrés, 30 (42.85%) recibieron

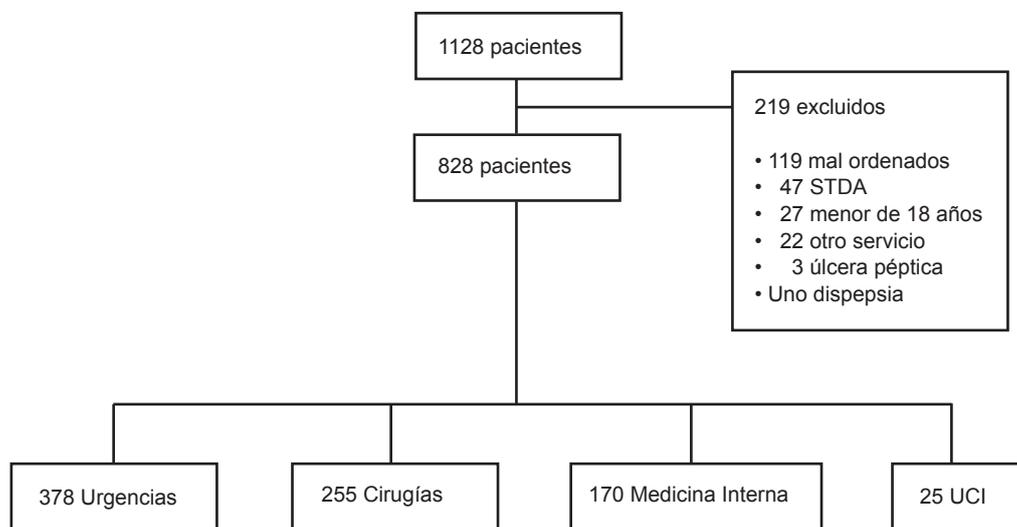


Figura 1. Distribución de los pacientes

Cuadro 1. Proporción de pacientes con terapia antisecretora inapropiada por servicio

Servicio	Total	Profilaxis inadecuada	%
Cirugía	147	92	62.58
Medicina interna	70	30	42.85
UCI	25	3	12
Urgencias	276	179	64.85
Total	518	304	58.7

el medicamento de manera inapropiada (indicación incorrecta).

En 63.3% de los casos de terapia inadecuada se utilizó omeprazol, que generó un gasto de 16,185.94 pesos en cuatro meses.

La ranitidina se administró de forma inadecuada en 36.6% de los pacientes de Medicina Interna, que generó un gasto de 94.88 pesos en los cuatro meses del estudio.

El costo total de la terapia inadecuada en el servicio de Medicina Interna fue de 16,280.82 pesos en cuatro meses.

Del servicio de Urgencias adultos se incluyeron 378 pacientes. De ellos, 276 (73%) recibieron tratamiento profiláctico para úlceras por estrés; 179 (64.9%) no tenían indicación para la administración de inhibidores de la secreción ácida gástrica.

El omeprazol se prescribió en 63% de las indicaciones incorrectas. Y esto generó un gasto de 43,422.77 pesos. Y la ranitidina en 36.9%, con un costo de 219.65 pesos.

El costo total de la profilaxis de las úlceras por estrés innecesaria en el servicio de Urgencias adultos, durante los cuatro meses evaluados, asciende a 43,641.91 pesos.

Del servicio de Terapia Intensiva se incluyeron 25 pacientes. De ellos, todos recibieron tratamiento profiláctico para úlceras por estrés que representó el 100% del total de pacientes evaluados de ese servicio. De estos, tres no tenían indicación para la administración de inhibidores de la secreción ácida gástrica. Este número representó el 12% del total de pacientes del servicio.

Un paciente tuvo omeprazol como indicación incorrecta, con un costo de 883.71 pesos. Y dos pacientes fueron tratados con ranitidina, a un costo de 9.04 pesos.

El costo total de la profilaxis de úlceras por estrés innecesaria en el servicio de Terapia Intensiva, durante los cuatro meses evaluados, asciende a 892.75 pesos.

La proporción en la administración inadecuada de profilaxis para úlceras por estrés fue mayor en los servicios de Urgencias y Cirugía que en los de Medicina Interna y Terapia Intensiva.

Las diferencias entre estos, la razón de momios, el intervalo de confianza y la *p* se muestran en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Comparación de la proporción de terapia inadecuada por servicios

Servicio	RM	IC (95%)	P
Cirugía-Medicina Interna	2.63	1.61-4.33	0.0003
Urgencias-Cirugía	1.5	1.14-2.24	0.0049
Cirugía-UCI	4.7	1.3-20.3	.0069
Urgencias-Medicina Interna	4.20	2.64-6.71	<0.0001
Medicina Interna-UCI	1.57	0.41-7.07	0.48
Urgencias-UCI	6.60	1.84-28.17	0.00058

Cuadro 3 Fármaco indicado de forma inadecuada por servicio y costo en los cuatro meses del estudio.

Servicio	Omeprazol (%)	Costo (\$)	Ranitidina (%)	Costo (\$)
Cirugía	68	16,537.33	31.52	62.71
Medicina Interna	63.3	16,185.94	36.6	94.88
UCI	33	883.71	66	9.04
Urgencias	63	43,422.26	36.9	219.65
Total		77,029.24		386.28

DISCUSIÓN

La realización de este trabajo permitió conocer que 62.5% de los pacientes hospitalizados en las áreas de Urgencias, Medicina Interna, Terapia Intensiva y Cirugía del Hospital General de Mexicali reciben profilaxis para úlceras por estrés y en 58.7% de las ocasiones la indicación es inadecuada.

El personal médico de todos los servicios del Hospital General de Mexicali desconoce las indicaciones correctas para la profilaxis de sangrado por úlceras de estrés.

Los resultados indican que la prescripción incorrecta genera un alto costo que tiene que ser sufragado por la institución y la sociedad y que puede ser abatido mediante pláticas informativas o talleres de uso y abuso de medicamentos dirigido a los médicos becarios y adscritos, para el correcto uso de estos fármacos.

Existen diferencias en la proporción de la administración incorrecta de estos medicamentos en los distintos servicios del hospital. Un paciente hospitalizado en el

servicio de Cirugía tiene 2.63 veces más riesgo de recibir profilaxis innecesariamente en comparación con el servicio de Medicina Interna.

Los pacientes hospitalizados en el servicio de Urgencias tienen un riesgo 4.20 veces mayor de profilaxis inadecuada, en comparación con los hospitalizados en Medicina Interna.

La mayor diferencia en la proporción de profilaxis inadecuada entre los distintos servicios fue la encontrada entre Urgencias y Terapia Intensiva, donde el riesgo fue 6.60 veces más en los hospitalizados en Urgencias adultos.

La diferencia en la prescripción inadecuada por parte de los diferentes servicios puede estar relacionada con la preparación del personal becario y los médicos adscritos.

La evaluación adecuada del paciente y el conocimiento de las necesidades de éste, permitirán disminuir los costos innecesarios y el riesgo de efectos adversos.

El diseño del estudio no permitió evaluar la incidencia de efectos adversos por la administración de estos fármacos, pero sirve de base para la realización de un estudio que sí los evalúe.

REFERENCIAS

1. Schuster DP. Stress ulcer prophylaxis: in whom? With what? *Crit Care Med* 1993;21:4-6.
2. Schuster DP. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; 76:623-663.
3. Duerksen DR. Stress-related mucosal disease in critically ill patients *Best pract clin gastroenterol* 2003;17:327-344.
4. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill Patients. *NEJM* 1994;330:377-381.
5. American Society of Health-System Pharmacists Commission on Therapeutics. ASHP therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:347-379.
6. Daley RJ, Rebuck JA, Frederick LSB. Prevention of stress ulceration: Current trends in critical care. *Crit Care Med* 2004;32:2008-2013.
7. Quenot JP, Mentec H, Fihl, et al. Bedside adherence to clinical practice guidelines in the intensive care unit: the TECLA study. *Intensive Care Med* 2008;34:1293-1400.
8. Shuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984;13:635-650.
9. Cook D, Heyland D, Griffith L, et al. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;28:12-2817.
10. Pimentel M, Roberts DE, Bernstein CN, Hoppensack M, Duerksen DR. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients in an era of prophylaxis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2801-2806.
11. Heidelbaugh J, Inadomi J. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Amer J Gastroenterol* 2006;101:2200-2205.
12. Lynda S. Overview of pharmacologic agents for acid suppression in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(10 Suppl 2):s11-s17.
13. Cook DJ. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001;5:368-375.

Estudio comparativo para evaluar la eficacia y seguridad de orlistat vs placebo en pacientes adultos de la Ciudad de México

Rebeca Camacho Trujillo,* Alberto de Lago Acosta,** Mario González de la Parra,** Miguel Gerardo Parada Tapia**

RESUMEN

Antecedentes: en México los índices de sobrepeso y obesidad han alcanzado proporciones epidémicas. Esta epidemia ha aumentado los costos derivados de la atención de problemas de salud asociados con las consecuencias de aquéllos.

Objetivo: determinar la eficacia y seguridad de orlistat indicado a la dosis de 60 mg tres veces al día durante tres meses a pacientes con sobrepeso u obesidad, comparada contra placebo, en un grupo de pacientes obesos que participaron en un programa de adelgazamiento basado en dieta y ejercicio.

Material y método: estudio controlado, doble ciego, con asignación al azar y longitudinal efectuado para valorar la seguridad y eficacia de la administración de orlistat 60 mg. Los sujetos de estudio fueron hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad y con IMC entre 25.0 y 34.9, quienes ingresaron a un programa integral de reducción de peso que incluyó dieta y ejercicio. Se dividieron en dos grupos A y B. A un grupo se le indicó orlistat 60 mg tres veces al día y al otro placebo. El programa duró tres meses. Al inicio y al final del estudio se les realizó una biometría hemática completa y una química sanguínea de 30 elementos. Los pacientes asistieron a consultas quincenales para vigilancia y evaluación de los cambios en su peso, IMC, cuatro pliegues cutáneos y porcentaje de grasa corporal. El paciente reportaba el cumplimiento de la dieta, la cantidad de ejercicio realizado y si experimentó, o no, eventos adversos.

Resultados: se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, a favor del grupo que recibió el orlistat, en pérdida de peso, disminuciones de: IMC, porcentaje de grasa, pliegues cutáneos, concentraciones plasmáticas de triglicéridos, LDL y factor aterogénico. En ambos grupos hubo mejoría en los valores de colesterol, glucosa y ácido úrico.

Conclusiones: se comprobó la eficacia de orlistat 60 mg en un programa integral de adelgazamiento. El tratamiento promovió mejores y más rápidos resultados en la pérdida de peso, disminución del IMC, del porcentaje de grasa y de los pliegues cutáneos. La seguridad del orlistat 60 mg quedó demostrada al no sobrevenir eventos adversos graves durante el estudio. El apego al programa integral de adelgazamiento se vio reforzado por el orlistat y se consiguió menor deserción, comparada con el grupo control y mayor perseverancia para realizar ejercicio y cumplir con la dieta.

Palabras clave: orlistat, obesidad, sobrepeso, adelgazar.

ABSTRACT

Background: In Mexico the prevalence of overweight and obesity have reached epidemic proportions have increased to the point of costs care for health problems associated with the impact of overweight and obesity.

Objective: assess efficacy and safety of Orlistat 60 mg three times daily, with low calorie diet and exercise vs. placebo, diet and exercise.

Material and method: A placebo controlled, double blind, randomized and longitudinal (12 week) study; 240 patients of both genders, over 18 years of age, with body mass index (BMI) between 25 and 34.9 kg/m² were included. Variables of efficacy: 1) ≥10% reduction in weight and BMI; 2) Reduction or maintenance of cholesterol and triglycerides; 3) ≥10% reduction of body fat by bioelectric impedance. Safety variable: evaluation of adverse events (AE).

One hundred and nineteen subjects were randomized in group A (orlistat) and 121 in group B (placebo); 105 subjects in group A and 95 in group B finished, and were considered for the variables of efficacy; all 240 subjects were taken into account to assess safety.

Results: ≥10% weight and BMI reduction: group A 34.29%; group B 8.42%, ($p \leq 0.0001$). ≥10% reduction of body fat with bioelectric impedance: group A 70.19%; group B 28.42% ($p \leq 0.0001$). Reduction of triglycerides: group A dropped 18.45 mg/dL ($p = 0.008$); in group B the difference was -3.22 mg/dL (gain) ($p = 0.6041$). Reduction of cholesterol: group A dropped 19.87 mg/dL ($p < 0.0001$); group B dropped 9.75 mg/dL ($p = 0.0040$). AEs with frequency ≥ 10% in group A were steatorrhea, diarrhea, fatty rectal drip, and meteorism.

Conclusion: The goal of losing ≥10% of weight or body fat was greater for subjects in group A and combined with diet and exercise proved to be more effective and safe and much faster.

Key words: Orlistat, Obesity, Overweight, Slim down.

En la actualidad, en México los índices de sobrepeso y obesidad han alcanzado proporciones epidémicas. Esta epidemia ha aumentado los costos derivados de la atención de problemas de salud que se asocian con otros que surgen por el sobrepeso y la obesidad. Aunque las consecuencias fisiológicas del sobrepeso y la obesidad no siempre son fatales, sí afectan la calidad de vida del individuo porque es un problema estético que genera baja autoestima y rechazo social. En la actualidad, los tratamientos para la obesidad se están enfocando en lograr un estilo de vida saludable que incluya la actividad física cotidiana y la mejora de los hábitos de alimentación. Uno de los principales problemas en estas dos estrategias es que, si bien el adelgazamiento es seguro y saludable, en ocasiones es lento para la expectativa de quien está en tratamiento. De ahí que el paciente busque opciones farmacológicas que le ayuden a acelerar la pérdida de peso.

Orlistat es un derivado sintético de la lipstatina, un producto natural del *Streptomyces toxytricini*. Es un potente inhibidor de las lipasas gástrica y pancreática. Al inhibir la lipasa intestinal disminuye la absorción de la grasa dietaria y su subsecuente eliminación en las heces fecales. En estudios preclínicos se ha demostrado su capacidad de inhibir las lipasas gástricas, pancreáticas y ésteres carboxílicos, con la subsiguiente reducción en la hidrólisis de triglicéridos y de la absorción de la grasa de los alimentos, incluido el colesterol. Los triglicéridos y el colesterol no absorbido se excretan en las heces fecales. En conjunto con una dieta hipoenergética ha demostrado promover la pérdida de peso y ayudar a prevenir el nuevo aumento de peso. A través de la pérdida de peso,

orlistat ha mejorado las comorbilidades asociadas con la obesidad. Reduce las lipoproteínas de baja densidad y el colesterol total en pacientes con peso normal. No se ha demostrado que el fármaco reduzca las concentraciones de triglicéridos, pero puede disminuir su incremento. Sus eventos adversos están limitados al tracto gastrointestinal e incluyen heces suaves o líquidas, incremento de la defecación, heces aceitosas, dolor abdominal, flatulencia, y urgencia o incontinencia fecal, dolor abdominal, goteo grasoso por el ano, náusea y vómito.

En la Dirección de Medicina del Deporte de la Universidad Nacional Autónoma de México se promueven programas de control de peso basados en dieta saludable y ejercicio supervisado. Con el apoyo de este programa se planteó un objetivo que permitiera revalorar los resultados de eficacia y seguridad del principio activo orlistat, a dosis de 60 mg cada 8 h vs placebo en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en hombres y mujeres de la población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio controlado, doble ciego, aleatorizado y longitudinal para valorar la seguridad y eficacia de la administración de orlistat 60 mg. Los pacientes fueron voluntarios ampliamente informados, quienes firmaron un consentimiento informado.

Los pacientes se reclutaron por medio de una convocatoria. Se programaron para citas de preselección, donde se les midió: el peso, talla e IMC y se obtuvieron pruebas de laboratorio (basales) de biometría hemática, glucosa y perfil lipídico (colesterol, triglicéridos y lipoproteínas). En la visita de selección se tomaron los criterios de inclusión: hombres y mujeres clínicamente sanos, con edad entre 18 y 60 años, con IMC entre 25.0 y 34.9, con biometría hemática dentro de parámetros normales, glucosa en sangre entre 60 y 110 mg/dL. Triglicéridos menores a 500 mg/mL, colesterol no mayor a 300 mg/mL. Se distribuyeron al azar en dos grupos: A (placebo) y B (orlistat).

En la visita inicial se midieron cuatro pliegues cutáneos (subescapular, supriliaco, bicipital y tricípital) y se calculó su porcentaje de grasa corporal mediante impedancia bioeléctrica. Se les proporcionó su dieta (1600 kcal/día para las mujeres y 1800 kcal para los hombres) y explicó un programa de ejercicio de 30 minutos de trabajo

* Licenciada en Nutrición

** Co-Investigadores

Centro de Investigación: Departamento de Nutrición de la Dirección de Medicina del Deporte, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dr. Miguel Gerardo Parada Tapia. Adolfo López Mateos 68, colonia Cuajimilapa. México 05000, DF. Correo electrónico: mparadatapia@yahoo.com.mx

Recibido: 26 abril, 2010. Aceptado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Camacho-Trujillo R, Lago-Acosta de A, González de la Parra M, Parada-Tapia MG. Estudio comparativo para evaluar la eficacia y seguridad de orlistat vs placebo en pacientes adultos de la Ciudad de México. Med Int Mex 2010;26(5):439-448.

cardiovascular, cinco días de la semana a una intensidad de 70% de su frecuencia cardiaca teórica máxima. Se les entregó medicamento A o B para tomar una cápsula antes del desayuno, comida y cena.

Las visitas de la 1 a la 6 se realizaron cada 15 días para las mediciones antropométricas descritas. Se les interrogaba sobre los síntomas que se presentaron a partir de la ingestión del medicamento, eventos adversos, de ser el caso, y la forma en que fueron resueltos. Se reportaba el ejercicio realizado. En la sexta visita se tomaron pruebas de laboratorio de salida.

Para evaluar la eficacia del tratamiento se consideró la comparación de los perfiles con respecto al tiempo de: pérdida de peso vs basal y reducción del IMC vs basal; reducción del porcentaje de grasa vs basal y reducción de las dimensiones de los pliegues cutáneos vs basal.

La seguridad se evaluó por la descripción y frecuencia de eventos adversos que se clasificaron de acuerdo con su descripción, severidad, duración y tratamiento.

El análisis estadístico de los perfiles se hizo mediante análisis de varianza de medidas repetidas con un nivel de significación al 5% ($\alpha = 0.05$). La metodología estadística que se empleó para el análisis de las variables de eficacia primaria 1 y 3 fue la prueba de la ji al cuadrado y la prueba exacta de probabilidad de Fisher, con un nivel de significación de 5% ($\alpha = 0.05$). Para la variable de eficacia primaria 2 se utilizó la prueba de la *t* de Student para variables dependientes (pareadas), con un nivel de significación de 5% ($\alpha = 0.05$).

El programa de análisis estadístico STATISTICA® versión 6.0 de StatSoft, Tulsa, Oklahoma, Estados Unidos, se usó para la mayor parte de los análisis descriptos.

El programa de análisis estadístico NCSS® 2007 de Statistical Systems, Kaysville, Utah, Estados Unidos, se empleó para la estimación de los intervalos de confianza de las diferencias de las proporciones y de medias de las variables de eficacia primaria y secundaria.

RESULTADOS

Se seleccionaron 240 pacientes que se distribuyeron aleatoriamente en: grupo A (placebo) y B (orlistat). El código del medicamento se abrió hasta que el último paciente terminó su tratamiento.

Selección y distribución de la población (Figura 1).

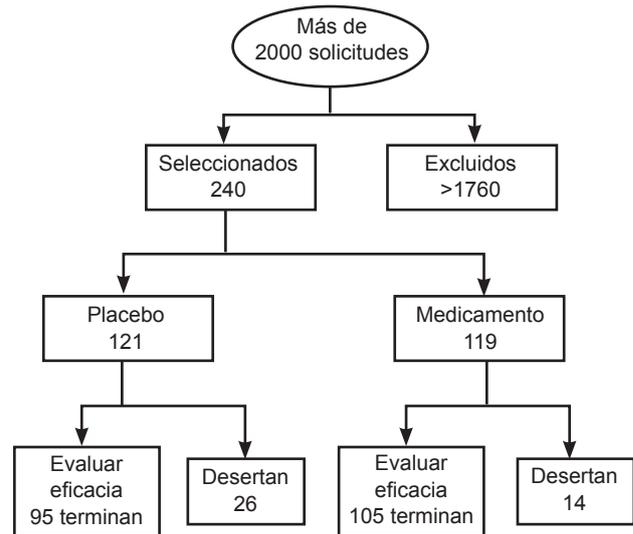


Figura 1. Distribución de los pacientes reclutados

En la Figura 2 se muestra la distribución del género de acuerdo con el tratamiento.

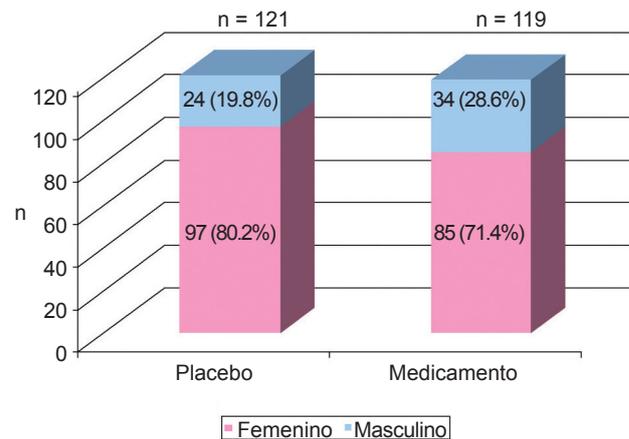


Figura 2. Género de pacientes y asignación a los tratamientos

En el Cuadro 1 se presentan las estadísticas según el tratamiento y género, de las variables demográficas: edad (años), peso (kg), IMC y estatura (cm) de los 240 pacientes.

Para evaluar la eficacia sólo se consideraron 95 pacientes del grupo placebo y 105 pacientes del grupo de orlistat, debido a la deserción voluntaria de 40 pacientes (26 placebo + 14 orlistat).

Cuadro 1. Edad, peso, IMC y estatura según el tratamiento y el género

Criterio	Tratamiento	Género	n	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad (años)	Placebo	Femenino	97	31	12	18	60
		Masculino	24	29	10	19	57
	Medicamento	Femenino	85	33	12	18	57
		Masculino	34	32	10	20	57
Peso (kg)	Placebo	Femenino	97	71.51	7.98	56.60	101.20
		Masculino	24	89.26	9.81	75.90	112.35
	Medicamento	Femenino	85	73.23	7.99	56.85	92.90
		Masculino	34	89.84	9.80	65.30	110.25
IMC	Placebo	Femenino	97	28.04	1.95	25.06	32.44
		Masculino	24	29.40	1.45	27.00	33.29
	Medicamento	Femenino	85	28.50	1.77	25.18	32.17
		Masculino	34	29.23	1.89	25.44	32.89
Estatura (cm)	Placebo	Femenino	97	159.52	5.99	148.00	179.00
		Masculino	24	174.00	6.79	162.60	186.30
	Medicamento	Femenino	85	160.10	6.59	148.00	177.60
		Masculino	34	175.11	7.00	158.50	189.90

El Cuadro 2 muestra que el porcentaje de pacientes que logran la meta de perder 10% o más del peso o IMC es mayor para los pacientes tratados con orlistat que con el placebo.

Cuadro 2. Eficacia primaria de pérdida de peso e IMC

Criterio	Placebo	Medicamento	n
≥ 10%	8 (8.42%)	36 (34.29%)	44
< 10%	87 (91.58)	69 (65.71%)	156
Total	95 (100%)	105 (100%)	200
Prueba de la ji al cuadrado	19.44 (G.L. = 1)		
Diferencia de porcentaje	25.87%		
Intervalo de confianza del 95 %	15.21%		36.52%
Prueba exacta de Fisher H1:	< 0.0001		
$P_{\text{medicamento}} > P_{\text{placebo}}$			

En el Cuadro 3 se muestra que el porcentaje de pacientes que logran la meta de reducir 10% o más de grasa corporal es mayor para los pacientes tratados con el medicamento que con el placebo.

Cuadro 3. Eficacia para el porcentaje de grasa corporal

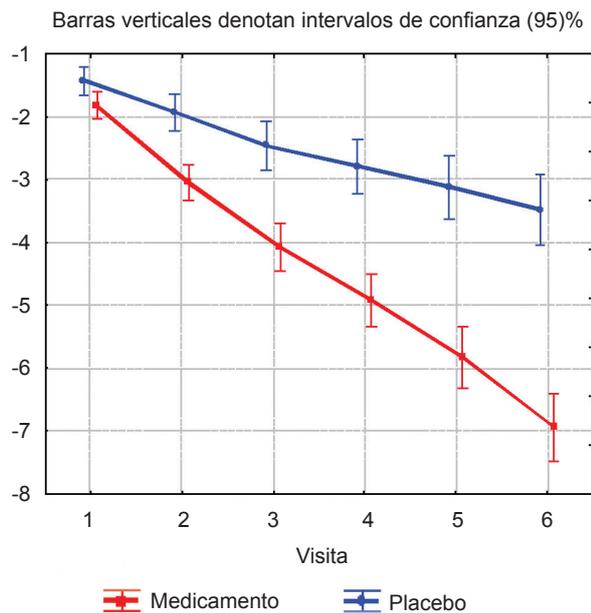
Criterio	Placebo	Medicamento	n
≥ 10%	27 (28.42%)	73 (70.19%)	100
< 10%	68 (71.58)	31 (29.81)	99
Total	95 (100%)	104 (100%)	199
Prueba de la ji al cuadrado	34.65 (G.L. = 1)		
Diferencia de porcentaje	41.77%		
Intervalo de confianza del 95 %	29.14%		54.40%
Prueba exacta de Fisher H1:	< 0.0001		
$P_{\text{medicamento}} > P_{\text{placebo}}$			

Al analizar las diferencias de las medias (basales –finales) de los valores de triglicéridos y colesterol de acuerdo con el tratamiento asignado (Cuadro 4) se observa que los resultados coinciden con la hipótesis de que el medicamento reduce la concentración sanguínea de triglicéridos en comparación con el placebo. Los resultados mostraron que tanto con el placebo como con el medicamento disminuyó el valor de colesterol sin poder concluir que el medicamento fue superior al placebo.

Cuadro 4. Efecto en la concentración de triglicéridos y colesterol

Prueba de laboratorio	Tratamiento	n	Media inicial	DE inicial	Media final	DE final	Diferencia ($\chi_b - \chi_f$)	DE dif.	t	G.L.	p
Triglicéridos (mg/dL)	Placebo	82	125.35	55.61	128.57	69.88	-3.22	56.01	-0.52	81	0.6041
	Orlistat	94	148.88	72.74	130.43	59.21	18.45	66.04	2.71	93	0.0080
Colesterol (mg/dL)	Placebo	82	181.02	32.29	171.27	40.01	9.76	29.80	2.96	81	0.0040
	Orlistat	94	189.13	32.83	169.26	33.66	19.87	26.74	7.21	93	<0.0001

En la Figura 3 se ilustra el efecto de los tratamientos en los perfiles de medias de pérdida de peso con respecto al basal. Se muestran dos perfiles: uno para los pacientes tratados con el placebo y otro para los tratados con el medicamento. Los dos perfiles se presentan claramente separados, indicando que la pérdida de peso de los pacientes tratados con el medicamento fue mayor que la pérdida de peso de los pacientes tratados con el placebo.

**Figura 3.** Comparación de perfiles de reducción de peso (kg)

Al final del estudio los pacientes tratados con el medicamento lograron una media de pérdida de peso de 6.94 kg, en contraste con los pacientes tratados con el placebo lograron una media de pérdida de peso de 3.48 kg. Por lo tanto, la diferencia de medias entre ambos grupos fue de 3.46 kg con un intervalo de confianza de 95% de 2.67 kg a 4.25 kg, estimado mediante la prueba de la *t* de Student (G.L = 198). (Cuadro 5).

El análisis de varianza de medidas repetidas apoya la comparación de los dos perfiles. El factor tratamiento (placebo o medicamento) resultó significativo, lo cual se observa en la separación de los perfiles. El factor visitas, que evalúa el efecto del tiempo en la reducción de peso mostró que ambos grupos tuvieron una tendencia a reducir de peso; sin embargo, la velocidad de reducción de peso fue significativamente mayor con el medicamento que con el placebo.

La Figura 4 ilustra el efecto de los tratamientos sobre los perfiles de medias de pérdida de peso ahora expresadas en porcentaje. Al igual que con los perfiles de pérdida de peso expresados en kilogramos, se muestran los dos perfiles claramente separados.

En el Cuadro 6 se presentan las medias de pérdida de peso (expresados en porcentaje) con respecto al peso basal, para cada visita de acuerdo con el grupo.

En la Figura 5 se muestra el efecto de los tratamientos sobre los perfiles de medias de reducción de IMC con respecto al basal durante el estudio. Los dos perfiles se presentan claramente separados, indicando que la reducción de IMC de los pacientes tratados con el medicamento fue mayor que la reducción de IMC de los pacientes tratados con el placebo.

El factor visitas, que evalúa el efecto del tiempo en la reducción de IMC, también fue significativo mediante el análisis de varianza de medias repetidas (Cuadro 7). Lo anterior indica que si bien en ambos grupos existió una tendencia a reducir el IMC, la velocidad de reducción de IMC fue significativamente mayor con el medicamento que con el placebo.

En la Figura 6 se muestran los perfiles de reducción de impedancia bioeléctrica. Se observa una clara separación de los perfiles a partir de la quinta visita, lo cual influyó en que la reducción del porcentaje en gramos de los pacientes tratados con orlistat fue mayor que la reducción del porcentaje en gramos de los pacientes que recibieron placebo.

Cuadro 5. Pérdida de peso con respecto al peso basal por visita

Tratamiento	Visitas	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Placebo n = 95	1	-1.43	0.12	-1.65	-1.20
	2	-1.93	0.15	-2.23	-1.63
	3	-2.46	0.20	-2.86	-2.06
	4	-2.79	0.22	-3.23	-2.35
	5	-3.12	0.26	-3.62	-2.61
	6	-3.48	0.29	-4.05	-2.91
Medicamento n = 105	1	-1.82	0.11	-2.04	-1.61
	2	-3.05	0.15	-3.33	-2.76
	3	-4.08	0.19	-4.45	-3.70
	4	-4.92	0.21	-5.34	-4.50
	5	-5.83	0.25	-6.32	-5.35
	6	-6.94	0.27	-7.48	-6.40

Diferencia de medias a la sexta visita = 3.46 kg (6.94 kg-3.48 kg)

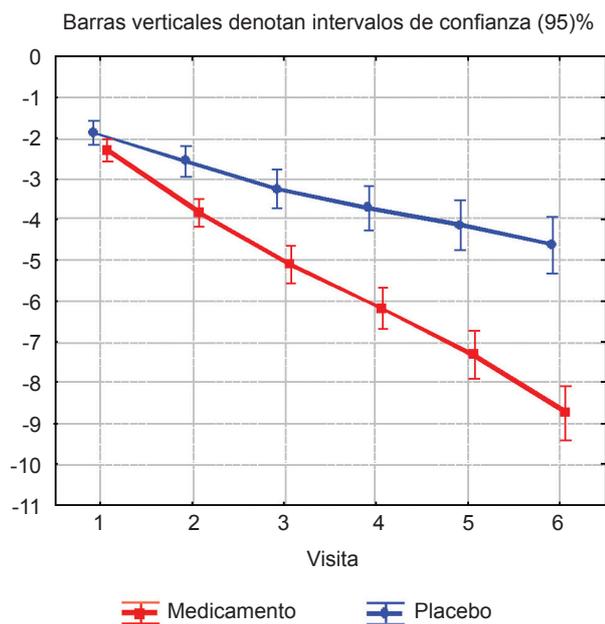


Figura 4. Comparación de perfiles de pérdida de peso (%)

En el Cuadro 8 se muestran las medias de reducción de grasa corporal con respecto a la basal, para cada visita, de acuerdo con el tratamiento.

El análisis de varianza de medidas repetidas empleado para la comparación de los dos perfiles (orlistat-placebo) resultó significativo, lo que demuestra que la velocidad de reducción del porcentaje de grasa fue mayor con el medicamento que con el placebo.

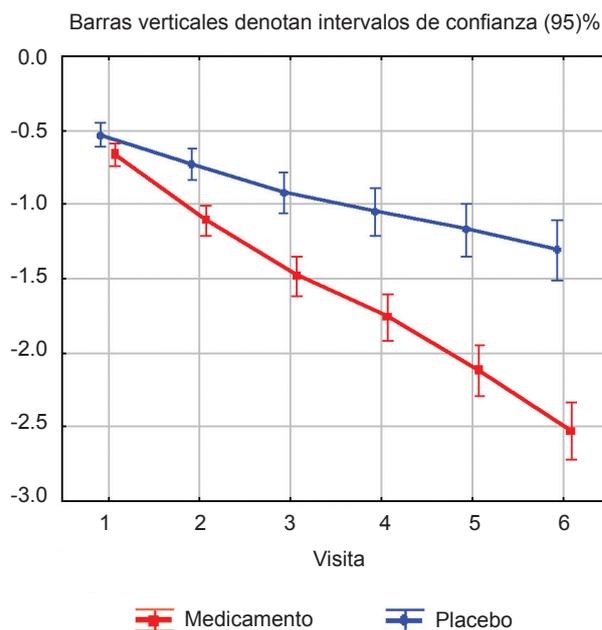


Figura 5. Comparación de perfiles de reducción de IMC

A continuación se presentan las figuras de la reducción de los pliegues cutáneos, evaluados en cada visita (Figuras 7-10). En cada uno de los cuatro casos, el análisis de varianza de medidas repetidas que apoya la comparación de los perfiles de orlistat y placebo resultó significativo a favor del medicamento. En cada caso quedó demostrado que la velocidad de reducción del pliegue cutáneo fue mayor con orlistat que con el placebo.

Cuadro 6. Pérdida de peso (%) con respecto al basal por visita

Tratamiento	Visitas	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Limite Inferior	Limite superior
Placebo n = 95	1	-1.87	0.14	-2.15	-1.59
	2	-2.56	0.19	-2.93	-2.19
	3	-3.25	0.25	-3.74	-2.77
	4	-3.72	0.27	-4.26	-3.18
	5	-4.14	0.32	-4.76	-3.51
	6	-4.62	0.35	-5.32	-3.92
Medicamento n = 105	1	-2.30	0.14	-2.57	-2.03
	2	-3.83	0.18	-4.18	-3.48
	3	-5.12	0.23	-5.58	-4.66
	4	-6.19	0.26	-6.71	-5.68
	5	-7.33	0.30	-7.93	-6.74
	6	-8.74	0.34	-9.40	-8.07

Diferencia de medias a la sexta visita = 4.12% (8.74-4.62 %)

Se evaluaron los eventos adversos en los 240 pacientes tratados. No se presentó ningún evento adverso grave. El porcentaje de pacientes con al menos un evento adverso fue de 25.4%. El Cuadro 9 muestra el número de pacientes con al menos un evento adverso de acuerdo con el tratamiento.

En el Cuadro 10 se desglosa la cantidad de eventos adversos por paciente. Puede notarse que el número máximo de eventos adversos por paciente fue de cuatro.

El Cuadro 11 muestra el tipo de evento adverso de acuerdo con el tratamiento. Los eventos adversos que se presentaron con un porcentaje mayor o igual al 10%

fueron: esteatorrea (27%), diarrea (26%), escurrimiento graso rectal (13%) y meteorismo (10%). Todos los eventos son consistentes con los reportados en la bibliografía en cuanto a su descripción y porcentaje aproximado.^{1,2}

Para los datos de laboratorio en el Cuadro 12 se presenta el análisis de las diferencias de medias de valores para las pruebas de química sanguínea. Se encontraron diferencias significativas para los valores de glucosa, ácido úrico y LDL en ambos tratamientos.

Se encontraron diferencias significativas para los valores del factor aterogénico y de VLDL asociadas con los pacientes tratados con orlistat.

Cuadro 7. Reducción del IMC por visita

Tratamiento	Visitas	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Placebo n = 95	1	-0.53	0.04	-0.61	-0.45
	2	-0.72	0.05	-0.83	-0.62
	3	-0.92	0.07	-1.06	-0.78
	4	-1.05	0.08	-1.21	-0.89
	5	-1.17	0.09	-1.35	-0.99
	6	-1.31	0.10	-1.51	-1.11
Medicamento n = 105	1	-0.66	0.04	-0.74	-0.59
	2	-1.11	0.05	-1.21	-1.00
	3	-1.48	0.07	-1.61	-1.35
	4	-1.76	0.08	-1.91	-1.61
	5	-2.12	0.09	-2.29	-1.95
	6	-2.53	0.10	-2.72	-2.33

Diferencia de medias a la sexta visita = 1.22 (2.53 -1.31)

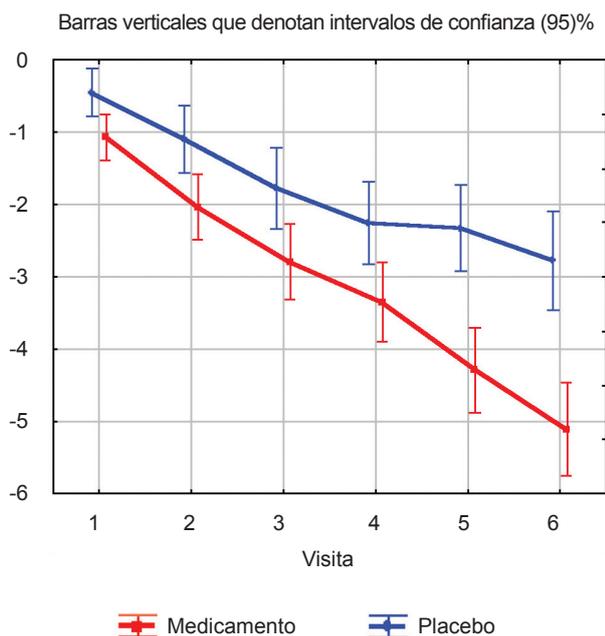


Figura 6. Comparación de perfiles de reducción de impedancia bioeléctrica (%)

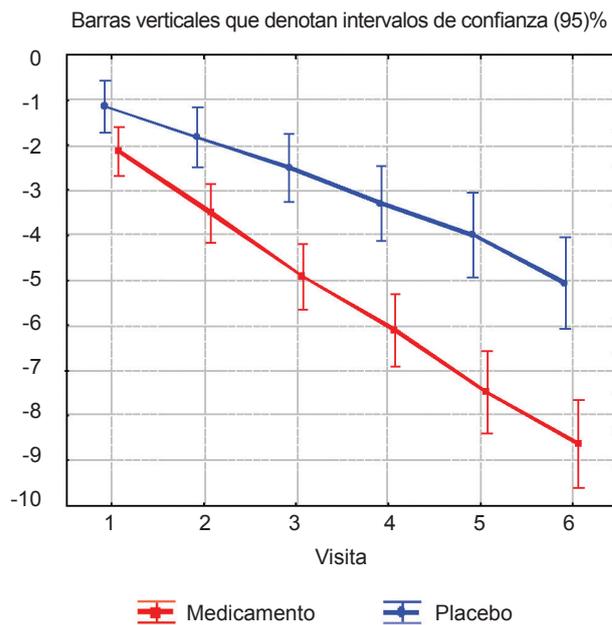


Figura 7. Comparación de perfiles de reducción del pliegue sub-escapular (mm)

DISCUSIÓN

Todos los participantes sabían, desde el inicio, que el Programa de Adelgazamiento al que se incorporaría consistía en dieta, ejercicio y un medicamento. Sin embargo, du-

rante el desarrollo del estudio muchos manifestaron haber acudido motivados sólo por el medicamento, esperando adelgazar con poco esfuerzo. La mayoría acudían más por cuestiones estéticas que de salud, por lo que pocos valoraban la importancia de las pruebas de laboratorio.

Cuadro 8. Diferencia en la reducción del porcentaje de grasa corporal

Tratamiento	Visitas	Media	Error estándar	Intervalo de confianza 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Placebo n = 95	1	-0.45	0.17	-0.78	-0.12
	2	-1.10	0.24	-1.57	-0.64
	3	-1.78	0.28	-2.34	-1.22
	4	-2.26	0.29	-2.84	-1.69
	5	-2.33	0.31	-2.94	-1.72
	6	-2.77	0.35	-3.45	-2.09
Medicamento n = 104	1	-1.06	0.16	-1.38	-0.75
	2	-2.04	0.23	-2.48	-1.59
	3	-2.79	0.27	-3.33	-2.26
	4	-3.36	0.28	-3.91	-2.82
	5	-4.29	0.29	-4.87	-3.71
	6	-5.11	0.33	-5.76	-4.46

Diferencia de medias a la sexta visita = 2.34% (5.11%-2.77%)

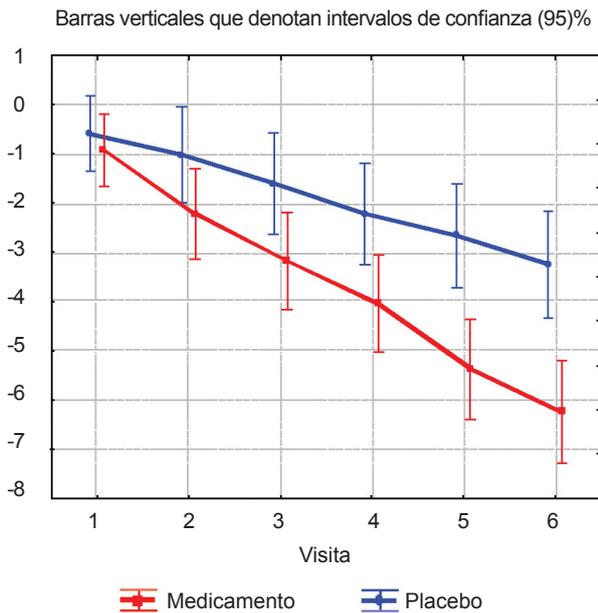


Figura 8. Comparación de perfiles de reducción del pliegue tricipital (mm)

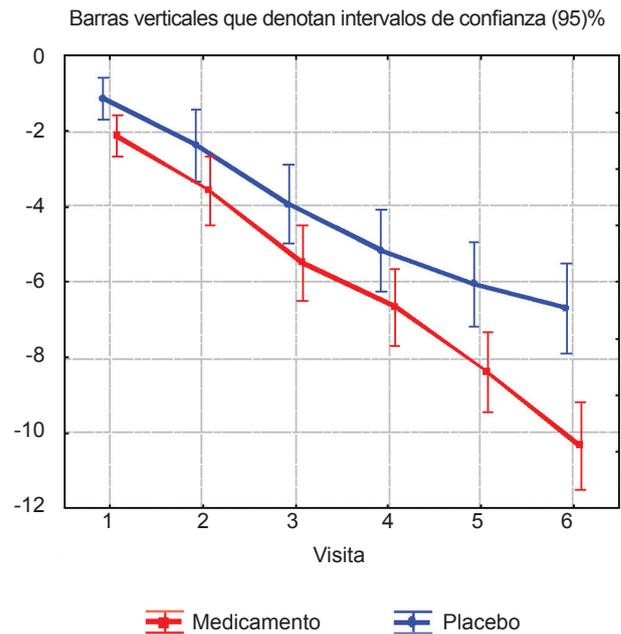


Figura 10. Comparación de perfiles de reducción del pliegue suprahiacal (mm)

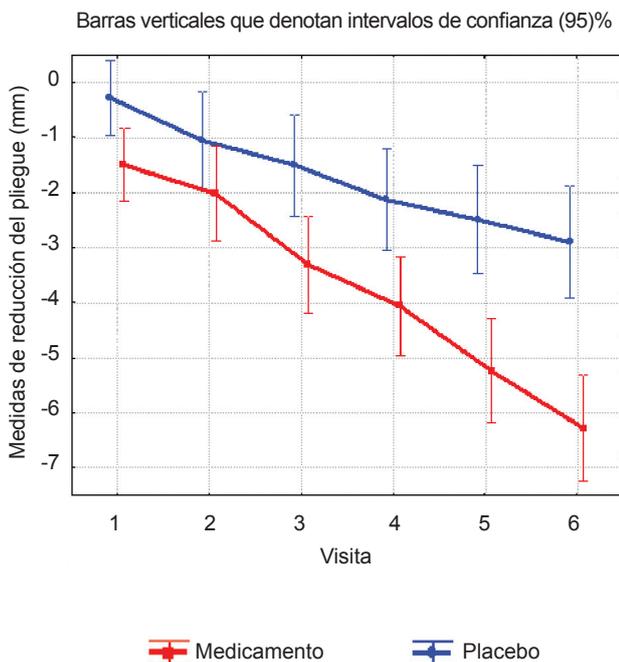


Figura 9. Comparación de perfiles de reducción del pliegue bicipital (mm)

Cuadro 9. Eventos adversos por tratamiento

Tratamiento	Si	No	Totales
Placebo	19 (15.7%)	102 (84.3%)	121
Medicamento	42 (35.3%)	77 (64.7%)	119
Totales	61 (25.4%)	179 (74.6%)	240

Cuadro 10. Número de eventos adversos por pacientes

Tratamiento	Número de eventos adversos			
	Uno	Dos	Tres	Cuatro
Placebo	12	6	0	1
Medicamento	20	10	6	6
Total	32	16	6	7

Se diseñó un programa modelo de ejercicio basado en caminata y trote. Sin embargo, se hicieron adaptaciones personales para que el programa se cumpliera intentando respetar las preferencias de cada paciente. Se les pedía llegar a 30 minutos de trabajo cardiovascular cinco días de la semana. En algunos casos se aceptó la zumba, los aeróbicos, los bailes de salón y el *kick boxing* como sus-

Cuadro 11. Descripción de eventos adversos

	Medicamento		Placebo	
	n	%	n	%
Esteatorrea	22	27	0	0
Diarrea	21	26	8	29
Escurrecimiento graso rectal	11	13	0	0
Meteorismo	8	10	3	11
Estreñimiento	3	4	2	7
Vómito	2	2	1	4
Aumento de la necesidad de defecar	2	2	0	0
Incontinencia fecal	2	2	0	0
Flatulencia	1	1	0	0
Fatiga	1	1	0	0
Dolor hipocólico	1	1	0	0
Cólicos	1	1	1	4
Cefalea	1	1	1	4
Borborismo	1	1	1	4
Pujo	1	1	0	0
Flatulencia con incontinencia fecal	1	1	0	0
Irregularidad del ciclo menstrual	1	1	0	0
Náusea	1	1	0	0
Dismenorrea	1	1	0	0
Dispepsia	0	0	7	25
Tenesmo	0	0	1	4
Pirosis	0	0	1	4
Hipertrigliceridemia	0	0	1	4
Dolor epigástrico	0	0	1	4
Total de eventos adversos = 82 + 28 = 110	82	100	28	100

titutos admisibles de actividad física para adelgazar. El grupo que recibió placebo manifestaba menor deseo en la práctica del ejercicio debido a que su adelgazamiento era más lento. Otro problema con la actividad física fue que los pacientes aceptaran que cuando el adelgazamiento se hace con ejercicio, existen momentos en los que puede haber disminución de la grasa corporal sin que sea evidente una disminución en el peso, dado que puede haber cierta ganancia de musculatura. No bajar de peso los desmotivaba.

El contenido de grasa de la dieta calculada era de 25% del total de la energía. Como era de esperarse, el contenido real de grasa de la dieta que los pacientes consumieron fluctuó entre 20 y 29%. El menú semanal que se les proporcionó fue de muy fácil comprensión, lo que permitió

un cumplimiento casi total de la dieta desde el inicio del tratamiento. Las ocasiones en que no cumplieron con la dieta fueron en las reuniones sociales donde fue difícil encontrar preparaciones bajas en grasa. Los excesos alimentarios ocasionales no presentaron problemas en el adelgazamiento de los pacientes con orlistat. Todo lo contrario ocurrió en el grupo con placebo quienes tuvieron que afrontar la consecuencia de sus excesos dietarios. En algunos casos el consumo de bebidas alcohólicas (principalmente cerveza) fue suficientemente elevado como para interferir negativamente con el adelgazamiento. El consumo de alcohol se calificó como un mal cumplimiento de la dieta.

El 34.29% (36/105) de los pacientes tratados con el medicamento perdieron 10% o más de su peso después de las 12 semanas de tratamiento. En contraste, sólo 8.42% (8/95) del grupo con placebo logró esta meta. La diferencia entre el tratamiento y el placebo de 25.9% es significativa con un intervalo de confianza de 95% de 15.21 a 36.52%. Esta diferencia es consistente con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento para lograr la meta de pérdida de peso mayor o igual a 10% con respecto al placebo.

Se encontró una diferencia de medias significativa en los valores de triglicéridos para los pacientes tratados con el medicamento de 18.45 mg/dL con un intervalo de confianza de 95% de 4.93 mg/dL a 31.98 mg/dL. En contraste, la diferencia de medias para los pacientes tratados con el placebo de -3.22 mg/dL no es significativa con un intervalo de confianza del 95% de -15.53 mg/dL a 9.09 mg/dL. Estas diferencias son consistentes con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento en la reducción de la concentración plasmática de triglicéridos con respecto al placebo. Se encontraron diferencias de medias significativas para ambos tratamientos en la concentración de colesterol. Para los pacientes tratados con el medicamento la diferencia fue de 19.87 mg/dL, con un intervalo de confianza del 95% de 14.40 mg/dL a 25.35 mg/dL, mientras que para el placebo la diferencia de medias fue de 9.76 mg/dL, con un intervalo de confianza del 95% de 3.21 mg/dL a 16.30 mg/dL. Estas diferencias no son consistentes con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento en la reducción de la concentración de colesterol con respecto al placebo.

El 70.19% (73/104) de los pacientes tratados con el medicamento perdieron 10% o más de grasa corporal estimada mediante impedancia bioeléctrica, después de

Cuadro 12. Análisis de las diferencias (basal – final) de los valores de la química sanguínea

Prueba de laboratorio	Tratamiento	N	Media basal	DE basal	Media final	DE final	Diferencia ($\chi_b - \chi_f$)	DE dif	t	GL	p
Glucosa (mg/dL)	Placebo	82	88.90	8.31	86.15	8.54	2.76	7.91	3.16	81	0.0023
	Medicamento	94	88.93	6.73	87.02	8.23	1.90	7.47	2.47	93	0.0153
Ácido Úrico (mg/dL)	Placebo	82	5.20	1.09	4.98	0.82	0.23	0.68	3.03	81	0.0032
	Medicamento	94	5.48	1.03	5.24	1.13	0.24	0.68	3.41	93	0.0010
VLDL (mg/dL)	Placebo	81	24.35	10.84	24.07	12.49	0.27	10.45	0.23	80	0.8157
	Medicamento	93	28.73	13.65	25.91	13.09	2.82	12.97	2.09	92	0.0389
LDL (mg/dL)	Placebo	81	114.36	29.10	108.49	26.65	5.86	21.08	2.50	80	0.0143
	Medicamento	93	123.24	28.65	108.25	24.00	14.99	21.78	6.64	92	0.0000
HDL (mg/dL)	Placebo	82	41.61	11.00	40.70	9.22	0.91	7.84	1.06	81	0.2940
	Medicamento	94	38.13	10.23	38.12	8.36	0.01	7.05	0.01	93	0.9884
Factor Aterogenico	Placebo	82	4.56	1.21	4.41	1.04	0.15	0.82	1.72	81	0.0896
	Medicamento	94	5.30	1.53	4.68	1.08	0.61	0.96	6.20	93	0.0000

las 12 semanas de tratamiento. En contraste, 28.42% (27/95) de los pacientes tratados con el placebo lograron esta meta. La diferencia entre el tratamiento y el placebo (70.2-28.4%) fue de 41.8% con un intervalo de confianza del 95% de 29.14 a 54.40%. Esta diferencia es consistente con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento para lograr la meta de reducción de grasa corporal mayor o igual al 10% con respecto al placebo.

Los pacientes tratados con el medicamento lograron una pérdida media de peso de 6.94 kg al final del estudio (12 semanas) en contraste con los pacientes tratados con el placebo que lograron una pérdida media de peso de 3.48 kg. La diferencia de medias entre el medicamento y el placebo de 3.46 kg es significativa, con un intervalo de confianza del 95% de 2.67 kg a 4.25 kg. La pérdida de peso expresada en porcentaje corresponde a 8.74% para los pacientes tratados con el medicamento y 4.62% para los pacientes tratados con el placebo, lo que arroja una diferencia significativa de 4.12% con un intervalo de confianza del 95% de 3.15 a 5.08%. Estos resultados, expresados como IMC, corresponden a una reducción para los pacientes tratados con el medicamento de 2.53 y de 1.31 para los pacientes tratados con el placebo, con una diferencia significativa de 1.22 con un intervalo de confianza del 95% de 0.94 a 1.50. Estas diferencias son consistentes con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento en la pérdida de peso y reducción de IMC con respecto al placebo. Los pacientes tratados con el medicamento lograron una reducción media

de grasa corporal (medida por impedancia bioeléctrica) de 5.11% al final del estudio (12 semanas). En contraste, los pacientes tratados con el placebo lograron una reducción media de grasa corporal de 2.77%. Con diferencia de medias significativa entre el medicamento y el placebo de 2.34%, con un intervalo de confianza de 95 de 0.85% a 3.17%. Esta diferencia es consistente con la hipótesis de mayor eficacia del medicamento en la reducción de grasa corporal con respecto al placebo.

Se obtuvieron diferencias (reducciones: dimensiones basales-dimensiones finales) significativas para las dimensiones de todos los pliegues cutáneos.

No se presentó ningún evento adverso grave. 61 pacientes (25.4%) de los 240 pacientes que participaron en el estudio reportaron, al menos, un evento adverso, de los cuales 19 pacientes fueron tratados con el placebo y 42 con el medicamento. Los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia (igual o mayor a 10%) en los pacientes tratados con el medicamento fueron: esteatorrea (27%), diarrea (26%), escurrimiento graso rectal (13%) y meteorismo (10%). Todos los eventos adversos reportados por los pacientes corresponden a los descritos en la bibliografía para el ingrediente activo.

Se encontraron diferencias de medias significativas (valores de laboratorio basales-valores de laboratorio finales) asociadas con ambos grupos para los valores de glucosa, ácido úrico y LDL. Se encontraron diferencias de medias significativas exclusivamente asociadas con los

pacientes tratados con el medicamento para los valores de VLDL y factor aterogénico.

CONCLUSIONES

El medicamento estudiado demostró ser eficaz en un programa integral de adelgazamiento porque promovió mejores y más rápidos resultados en la pérdida de peso, disminución del IMC, de porcentaje de grasa y de los pliegues cutáneos comparados con los resultados obtenidos con el placebo. La seguridad de orlistat 60 mg se comprobó con la ausencia de eventos adversos graves a lo largo del estudio.

Agradecimientos

A Laboratorios Liomont por su apoyo y facilidades para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

1. Informe público europeo de evaluación (EPAR) de orlistat GSK. Resumen de las características del producto. European Medicines Agency, EMEA/H/C/854, 2007. Vínculo de Internet <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orlistatgsk/H-854-PI-es.pdf>
2. Amy M, Heck J, Yanovski A, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000;20(3):270-279.
3. Anghelescu I, Klawe C & Benkert O. Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain (letter). *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(6):716-717.
4. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:49-55.
5. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obesity* 1997;21(suppl 3):S12-S23.
6. Guzelhan C, Odink J, Niestijl JJ, et al. Influence of dietary composition on the inhibition of fat absorption by orlistat. *J Int Med Res* 1994;22:255-265.
7. Hartmann D, Hussain Y, Guzelhan C, et al. Effect on dietary fat absorption of orlistat, administered at different times relative to meal intake. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:266-270.
8. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1108-1116.
9. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(8):1288-1294.
10. Hussain Y, Guzelhan C, Odink J, et al. Comparison of the inhibition of dietary fat absorption by full versus divided doses of orlistat. *J Clin Pharmacol* 1994; 34:1121-1125.
11. Persson M, Vitols S, Yue QY. Orlistat associated with hypertension. *BMJ* 2000; 321(7253):87.
12. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:405-410.

Encuesta Nacional del Tratamiento y Control Metabólico y de los Factores de Riesgo Cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos por especialistas en Medicina Interna

Jorge Escobedo de la Peña, Joaquín Reinoso Reyes, Lucía Flores Gómez, Leonardo Olvera Gracida, Pablo Heredia Melgar, Jaime Carranza Madrigal, José Luis Aguilar Guerra, Luz Odette Villegas Pichardo, José Antonio Vidales Rosales, Anaid Ruiz Landaverde, José Andrés Paz Barreiro, José Enrique Bernal Estrada, Juan Carlos Ruiz Torres, Luis Enrique Domínguez Leal, José Luis Ramos Barajas, José Manuel Mauro Valentín García, Enrique Agustín Jiménez Jiménez, Oswaldo Sinué Medina Gómez, Luis Alejandro Nevares, María Gabriela Liceaga Craviotto, María Guadalupe Castro Martínez

RESUMEN

Antecedentes: la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en diabetes. Los estudios clínicos recientes muestran que el control de los factores de riesgo cardiovascular disminuye la ocurrencia de cardiopatía isquémica.

Objetivo: conocer el grado de control de estos factores en los pacientes con diabetes tratados por el médico internista.

Material y métodos: estudio transversal efectuado mediante una encuesta en línea realizada a través de la página web del Colegio de Medicina Interna de México (http://www.cmim.org/ent/index_OK.php). Previo registro se capturó la información de pacientes con diabetes atendidos por el colegiado, incluyendo datos sociodemográficos, antecedentes y manejo de la hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes. Se consignaron los valores de los diferentes parámetros de control y se siguieron los criterios de la ADA para considerar control. Se usaron U de Mann Whitney y ji al cuadrado para el análisis estadístico.

Resultados: se incluyeron 1,495 pacientes de 60.7 años de edad promedio. La proporción de pacientes con valores considerados de control fue HbA1c <7% 40 %, LDL-c <100 mg/dL (43.8%), HDL-c >40 mg/dL (46.3%), triglicéridos <150 mg/dL (39.8%) y presión arterial <130/80 mmHg (51.3%). El control fue mejor en hombres. Los pacientes que tomaban tres o más antihipertensivos tuvieron mejor control de la presión. Los pacientes que llevaron una dieta adecuada tuvieron mejor control.

Conclusiones: el control de los principales factores de riesgo cardiovascular es aún precario en la población mexicana, aunque comparable con el observado en otras poblaciones. Es necesario que el médico internista mejore el control del paciente con diabetes tipo 2.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, factores de riesgo cardiovascular, control metabólico, encuesta nacional, internista.

ABSTRACT

Background: Coronary heart disease is the main cause of mortality in diabetes. Recent clinical trials show the benefit of controlling cardiovascular risk factors to diminish the occurrence of coronary heart disease. The objective of this study was to assess the degree of metabolic control among patients with diabetes treated by internists.

Material and methods: An online survey was conducted in the web page of the Mexican Collage of Internal Medicine (http://www.cmim.org/ent/index_OK.php). Once registered the fellow captured information on register patients, including socio-demographic data, antecedents and treatment oh hypertension, dyslipidemia and diabetes. Values of control parameters were entered and ADA criteria was used to consider control of them. Mann-Whitney U and chi squared were used for statistical analysis.

Results: 1,495 patients were included in the study with a mean age of 60.7 yeasrs. The proportion of patients with values considered in control were for HbA1c <7% 40%, LDL-c <100 mg/dL 43.8%, HDL-c >40 mg/dL 46.3%, triglycerides <150 mg/dL 39.8% and blood pressure <130/80 mmHg 51.3%. Men had a better control. Patients who were using three or more antihypertensive drugs had a better blood pressure control. Patients following a proper diet had a better control.

Conclusions: The control of the main cardiovascular risk factors is still unsatisfactory in Mexican patients with diabetes, although comparable to control achieved in other populations. There is a need to highlight the importance of better controlling type 2 diabetes patients by the internist.

Key words: Type 2 diabetes, cardiovascular risk factors, metabolic control, national survey, internist.

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y en ellos existe un riesgo tres veces mayor de padecer cardiopatía isquémica letal.¹ De hecho, la diabetes condiciona el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, para cualquier factor de riesgo único, que es de 67.1% en los hombres y de 57.3% en las mujeres de 50 años, hasta que cumplen 75 años de edad.² Desde la segunda mitad del siglo pasado en la mayor parte de los países desarrollados se ha observado una tendencia decreciente de la mortalidad por cardiopatía isquémica; este descenso ha beneficiado también a los pacientes con diabetes. Ha habido una reducción mayor de 50% en la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en adultos con diabetes,³ y una reducción similar de 50% en los eventos incidentes de enfermedad cardiovascular en esta población de diabéticos.⁴ Es posible que esta reducción se deba a prevención secundaria y al mejor tratamiento en los pacientes con cardiopatía isquémica.^{3,4}

La evidencia de ensayos clínicos recientes apoya el hecho de que el tratamiento en amplia escala de la hipertensión y la dislipidemia pospone o previene la ocurrencia de cardiopatía isquémica en los diabéticos.⁵ El control estrecho de la presión arterial previene la ocurrencia de complicaciones macrovasculares y la reducción de 10 mmHg en la presión arterial sistólica se asocia con una reducción de 11% en el riesgo de infarto de miocardio.⁶ Este control estrecho tiene que ser sostenido para mantener el efecto benéfico en el riesgo de cardiopatía isquémica.⁷ El manejo adecuado y control de los lípidos séricos, así como la suspensión del tabaquismo, son también intervenciones favorables para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en los sujetos con diabetes.^{5,8}

Sin embargo, el papel del control glucémico para prevenir la cardiopatía isquémica ha sido desalentador. La

hemoglobina glucosilada refleja el control glucémico a largo plazo y explica el incremento del riesgo de morir en los hombres con diabetes,⁹ y existe también un exceso de riesgo de 18% de cualquier enfermedad cardiovascular por cada 1% de incremento en la hemoglobina glucosilada.¹⁰ A pesar de estos hechos, en los primeros informes del estudio UKPDS, diseñado para evaluar el efecto del control intensivo de la glucosa en sangre sobre la ocurrencia de las complicaciones vasculares de la diabetes, no se observó un efecto claro en la prevención de las complicaciones macrovasculares. Sin embargo, hubo una reducción no significativa de 16% en el riesgo de infarto de miocardio.¹¹ Los ensayos clínicos recientes no han mostrado un beneficio claro en el control intensivo de la glucosa para reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares^{12,13} y el incremento en el riesgo de mortalidad en el grupo de control intensivo de la glucosa llevó a la terminación anticipada de uno de estos estudios.¹³ No obstante, informes recientes del efecto a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre, en la reducción del riesgo de infarto del miocardio, han dado nueva luz en la importancia de conseguir un control glucémico óptimo en la diabetes.¹⁴

Se han publicado recomendaciones clínicas para lograr un buen control de la glucosa.¹⁵ Intervenciones multifactoriales dirigidas al control de estos factores de riesgo cardiovascular en la diabetes han mostrado un efecto positivo sostenido en la ocurrencia de complicaciones vasculares y en la reducción de la mortalidad cardiovascular en la diabetes.¹⁶

En virtud de la importancia del adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular en la diabetes, el Colegio de Medicina Interna de México (CMIM) realizó una encuesta nacional entre sus colegiados, con el fin de analizar el grado de control que tienen los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos por internistas en México, así como describir los patrones de manejo en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal efectuado durante el año de 2009, a través de una encuesta diseñada para ser contestada en línea. En la página del Colegio de Medicina Interna (http://www.cmim.org/ent/index_OK.php) se diseñó un formulario dividido en seis apartados (Anexo 1). El primer apartado se refería a la identificación del paciente con

Correspondencia: Colegio de Medicina Interna de México. Insurgentes Sur 569, piso 6, colonia Nápoles. México 03010, DF. Correo electrónico: jorgeep@unam.mx
Recibido: 30 de abril, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Escobedo de la Peña J, Reinoso-Reyes J, Flores-Gómez L, Olvera-Gracida L, y col. Encuesta Nacional del Tratamiento y Control Metabólico y de los Factores de Riesgo Cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos por especialistas en Medicina Interna. *Med Int Mex* 2010;26(5):449-456.

algunas variables sociodemográficas, el segundo de antecedentes incluía información sobre la diabetes, el tercero interrogaba si el sujeto padecía hipertensión o dislipidemia y cuáles eran los fármacos utilizados para ello. En el cuarto apartado se consignaban los valores obtenidos en la última consulta relacionados con la presión arterial y el peso, así como los valores de laboratorio de glucosa, hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos; el quinto exploraba el tratamiento no farmacológico de la diabetes y el sexto el tratamiento farmacológico de la diabetes, con tipo de medicamentos y dosis.

Se extendió una invitación a todos los colegiados del CMIM a participar. Los médicos que atendían pacientes con diabetes podían ingresar a la página del Colegio y una vez registrados iniciar la captura de la información. El formulario electrónico tenía una serie de pases y candados que facilitaban la captura de la información, a la vez que alertaban sobre valores poco probables o fuera de rango. Por ejemplo, la presión diastólica no podía ser mayor que la sistólica, o la suma de colesterol LDL y HDL no podía ser mayor que el valor del colesterol total, o las dosis de los medicamentos no podían ser diferentes al rango habitual de administración.

Se analizaron los medicamentos empleados para el manejo de la diabetes, incluidos hipoglucemiantes orales e insulinas, así como para el tratamiento de la hipertensión o de la dislipidemia. Para el tratamiento de la hipertensión se interrogó acerca de la indicación de beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina y vasodilatadores. Para el tratamiento de la dislipidemia se interrogó acerca de la medicación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos, niacina, secuestradores de ácidos biliares, ácidos grasos omega 3 e inhibidores de la absorción de colesterol.

Se evaluó la proporción de pacientes bajo control de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular, así como el control metabólico global. Se consideró control metabólico el propuesto por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), es decir: glucosa en ayuno entre 70 y 130 mg/dL, hemoglobina glucosilada (HbA1c) <7.0%, triglicéridos <150 mg/dL, colesterol LDL (LDL-c) <100 mg/dL, colesterol HDL (HDL-c) >40 mg/dL y presión arterial <130/80 mmHg.¹⁷

Análisis estadístico

Para las variables continuas se estimó la media con desviación estándar. No obstante, cuando la distribución no fue normal se estimó la mediana. Para comparar la distribución de las variables continuas entre hombres y mujeres, se usó la U de Mann-Whitney. Para comparar proporciones entre grupos se usó ji al cuadrado.

RESULTADOS

Participaron internistas de 20 estados de la República que incluyeron a 1,495 enfermos de diabetes tipo 2, 525 hombres (35.1%) y 970 mujeres (64.9%). Los límites de edad de los pacientes fueron 15 y 92 años, con un promedio de 60.7 ± 12.2 años (mediana de 60 años). La edad promedio en que se estableció el diagnóstico de diabetes fue de 48.8 ± 12.3 años (mediana 48 años). La mediana en la evolución de la diabetes fue de 10.4 años en las mujeres y de 9.7 años en los hombres. El diagnóstico se estableció en 40.8% por los síntomas clínicos, en 53.6% por un examen de laboratorio ocasional y en 5.6% por alguna complicación.

En el Cuadro 1 se observa el valor promedio y la mediana de los diferentes parámetros de riesgo cardiovascular. Los valores de HbA1c, glucosa y triglicéridos estuvieron por arriba de los recomendados por la ADA. La presión estuvo en los límites considerados de control, aunque fue un poco mayor en mujeres ($p=0.03$). Los valores de LDL-c y HDL-c fueron mayores en mujeres ($p<0.001$). En hombres los valores de LDL-c estuvieron en control, pero no así los de HDL-c. En las mujeres sucedió lo opuesto.

En relación con los principales parámetros de control, 40% tuvieron valores de HbA1c <7%, 43.8% LDL-c <100 mg/dL, 46.3% HDL-c >40 mg/dL, 39.8% triglicéridos <150 mg/dL y 51.3% la presión arterial <130/80 mmHg. En la Figura 1 se aprecia el control según el sexo y los hombres tuvieron, en general, mejor control, salvo en HDL-c. En la Figura 2 se muestra el control según el tiempo de evolución. Resalta que a medida que avanza la diabetes el control de la HbA1c es más precario y después de 15 años sólo 28% tiene valores <7%. Situación similar ocurre con la presión arterial, de forma tal que si en los primeros años 56.6% tienen cifras <130/80 mmHg, después de 15 años de evolución sólo 45.8% alcanza estos valores.

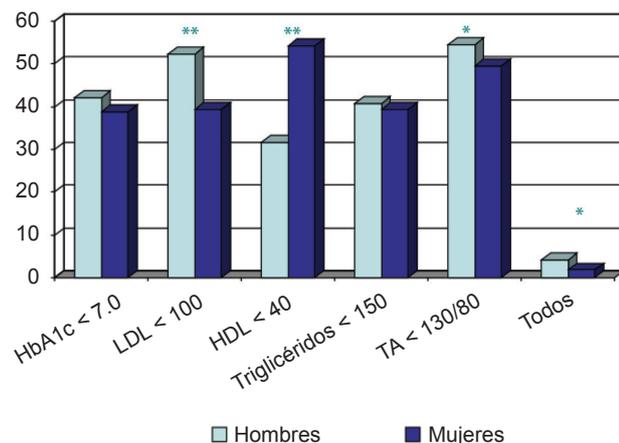
De los pacientes estudiados, 970 (64.9%) tenían diagnóstico de hipertensión. De ellos, 945 (97.4%) tomaban

Cuadro 1. Valores promedio y mediana de los parámetros de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2, según sexo.

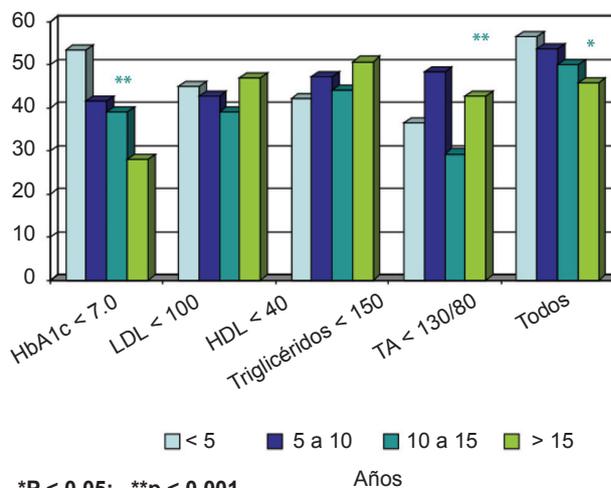
Parámetro	Hombres		Mujeres		Total	
	X±DE	Md	X±DE	Md	X±DE	Md
HbA1c	7.62±2.0	7.2	7.71±2.1	7.5	7.68±2.1	7.3
Glucosa	141±55.5	128	148±69.8	130	145±65.2	129
LDL-c**	98.4±35	98	109.2±36	108	105.4±36	104
HDL-c**	38.41±10.2	38	43.79±12.3	42	41.9±11.9	40
Triglicéridos	194.9±136	165	201.3±138	170	199.1±137	168
TAS*	126±19	124	128.2±19	126	127.4±19	124
TAD	75±11.4	74	74.6±10.4	75	74.8±10.7	74

X±DE= Media ± desviación estándar; Md= mediana; HbA1c= hemoglobina glucosilada; LDL-c= colesterol de baja densidad; HDL-c= colesterol de alta densidad; TAS= presión arterial sistólica; TAD= presión arterial diastólica.

* p< 0.05; ** p<0.001



*P < 0.05; **p < 0.001

Figura 1. Control según el sexo.

*P < 0.05; **p < 0.001

Figura 2. Control según el tiempo de evolución.

algún medicamento, pero sólo 41.3% de ellos tenían cifras <130/80 mmHg. Los antihipertensivos más prescritos fueron los inhibidores de la ECA (58.4%), seguidos de bloqueadores de receptores de angiotensina (44.1%), diuréticos (43.4%), bloqueadores de canales de calcio (28%), betabloqueadores (16.9%) y vasodilatadores (1.6%). El 30.3% de los pacientes tomaban un antihipertensivo, 26.5% dos y 19.2% tres. En el primer grupo 39.7% de ellos tenía cifras menores de 130/80 mmHg, proporción que se elevó a 42% en los que tomaban dos antihipertensivos y a 47.2% en los que tomaban tres o más. En relación con la dislipidemia 900 (60.2%) tenían

tal diagnóstico y 805 (89.4%) recibían algún medicamento. Los medicamentos más prescritos fueron inhibidores de la HMG-COA reductasa (46.6%), fibratos (25%), niacina (5.9%), inhibidor de la absorción del colesterol (4.1%), ácidos grasos omega 3 (1.9%) o secuestradores de ácidos biliares (0.9%).

Para la diabetes, los pacientes eran tratados con insulina (37.5%), sulfonilureas (43.9%), biguanidas (61.7%), tiazolidinedionas (18%), metiglinida (1.1%), inhibidores de la α glucosidasa (15.3%), miméticos de incretina (0.1%), inhibidores de DPP-4 (4.7%). De las insulinas, las más indicadas fueron NPH (57.5%) y glargina (30.6%), de las

sulfonilureas glibenclamida (89.4%) y de las tiazolidinedionas la pioglitazona (65.4%).

La Figura 3 muestra el grado de control alcanzado para cada uno de los parámetros y, en forma global, en función de si el paciente lleva una dieta adecuada. No hubo diferencia en el grado de control en relación con quién prescribió la dieta, pero fue evidente un mejor control si el paciente seguía la dieta o no. Los Cuadros 2 y 3 comparan los resultados obtenidos en este estudio con los publicados de otros grupos poblacionales.¹⁸⁻²⁶

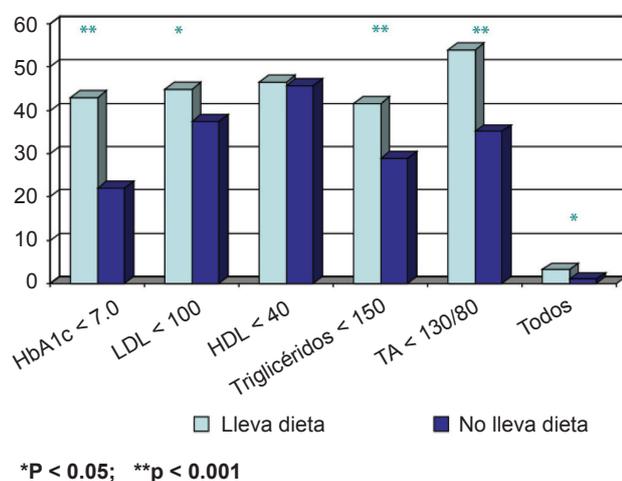


Figura 3. Grado de control alcanzado para cada uno de los parámetros.

DISCUSIÓN

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los principales factores de riesgo de cardiopatía isquémica son las concentraciones elevadas de colesterol de baja densidad (LDL), concentraciones disminuidas de colesterol de alta densidad (HDL), la hiperglucemia, la hipertensión y el tabaquismo.²⁷ Todos estos factores son potencialmente modificables y se ha estimado que la reducción del colesterol LDL por debajo de 100 mg/dL en los pacientes con diabetes, disminuye la incidencia de infarto de miocardio en 10%, mientras que reducir la HbA1c por debajo de 7%, reduciría su incidencia en 3% y la reducción de la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg, lograría 8% adicional en la incidencia de infarto de miocardio.²⁸ Se han propuesto diversas guías para prevenir la enfermedad cardiovascular en diabetes dirigidas a reducir estos factores de riesgo y basadas en la evidencia científica publicada.^{15,19}

Las concentraciones elevadas de colesterol LDL son el principal factor de riesgo de cardiopatía isquémica en la diabetes,²⁷ y el tratamiento para reducir las concentraciones de lípidos provee una reducción de 24% en el riesgo de eventos cardiovasculares en la prevención secundaria en la diabetes.³⁰ Los medicamentos para reducir las concentraciones de lípidos disminuyen significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular en el paciente con diabetes,³¹ pero la dieta y los cambios en el estilo de vida debieran verse aún como la piedra central de la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes.³²

En este estudio el grado de control del colesterol LDL es aún precario. El promedio de colesterol LDL sobrepasa el límite que propone la ADA de 100 mg/dL, debido al mayor descontrol en las mujeres. Apenas 44% de los pacientes estudiados tuvo valores de colesterol LDL por debajo de 100 mg/dL. No obstante, como se observa en el Cuadro 2, el promedio en la población estudiada fue menor al observado en otras poblaciones y el control (Cuadro 3) fue un poco mejor.

El control de otros factores de riesgo importantes, como la presión arterial y el tabaquismo, es fundamental en el paciente diabético. El control sostenido estrecho de la presión arterial reduce el riesgo de cardiopatía isquémica,^{6,7} y su repercusión en la prevención es bastante elevado,²⁸ por lo que debiera ser una meta deseable. La proporción de pacientes con cifras de presión arterial inferiores a 130/80 es de 51.3% en la población estudiada, con mejor control de la presión diastólica (79.7%) que sistólica (55.9%), como se ha observado en otras poblaciones. Aún así, el promedio de presión arterial sistólica en esta población es menor que el observado en otras poblaciones (Cuadros 2 y 3).

El control glucémico ha mejorado sustancialmente en los estadounidenses, como se observa en las encuestas de salud de Estados Unidos.²⁰ Aún cuando ensayos clínicos recientes no han mostrado un beneficio evidente del control intenso de la glucosa para prevenir la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético,^{12,13} el análisis de largo plazo del estudio UKPDS ha mostrado una reducción emergente del riesgo de 15% para el infarto de miocardio, lo que sostiene la importancia del control glucémico para la prevención de la cardiopatía isquémica en la diabetes.¹⁴

Existen poblaciones específicas que requieren una vigilancia específica y disciplina en el manejo para conseguir un control glucémico. Los negros en Estados Unidos, así como la población hispana y en particular los llamados

Cuadro 2. Comparación de los valores promedio publicados de diversos estudios, en relación con los parámetros de control en el paciente con diabetes tipo 2, con los obtenidos en la encuesta del CMIM.

	<i>NHANES</i> 1999–2000 ¹⁸⁻²⁰	<i>ARIC</i> 1987–1989 ²¹	<i>ENSA 2000</i> Mexico ²²	<i>BRFSS</i> 2002 ²³	<i>CES*</i> 2002– 2003 ²⁴	<i>SweCIA**</i> 2003 ²⁵	<i>CMIM</i> 2009
Edad	59.0		55.2	55.7	62.7		60.7
Duración de la diabetes	11.9		8.8		7.8		11.9
HbA1c	7.82 / 7.18 ^{***}	6.82		7.7	7.3	7.2	7.7
Colesterol (mg/dL)	208.9			209.1		196.4	189.8
LDL (mg/dL)				119.3		114.1	105.4
HDL (mg/dL)				45.6			41.9
Triglicéridos (mg/dL)				160.8		167.4	199.1
TAS (mmHg)	134.8		133.5	132.2		150.1	127.4
TAD (mmHg)	71.5		84.6	72.4		81.8	74.8

* Canada Evaluation Study ** Swedish National Diabetes Register ***NHANES 2003—2004 (20)

Cuadro 3. Comparación de la proporción de pacientes con valores considerados como de control de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA), publicados de diversos estudios, en relación con los parámetros de control en el paciente con diabetes tipo 2, con los obtenidos en la encuesta del CMIM.

<i>Variable</i>	<i>NHANES</i> 1999–2000 ^{19, 20}	<i>NHANES</i> 2001–2002 ^{20, 26}	<i>BRFSS</i> 2002 ²³	<i>Canada Evaluation Study</i> 2002–2003 ²⁴	<i>CMIM</i> 2009
LDL < 100 mg/dL	34	35.4	33.8		43.8
Triglicéridos < 150 mg/dL	47	51.4	47.2		39.8
HbA1c < 7%	36.9	49.4 / 56.8*	42.3	51.0	40.0
TAS < 130 mmHg	48		48.4		55.9
TAD < 80 mmHg	74		93.7		79.7

* NHANES 2003-2004 (20)

México-americanos, tienen un control significativamente menor de la glucosa en sangre, cuando se comparan con la población blanca de esa nación.³³

En nuestra población estudiada el valor promedio de la hemoglobina glucosilada es alto y la proporción de pacientes con concentraciones por debajo de 7% es baja (40%), comparada con la observada en Estados Unidos 10 años atrás. No obstante, el control es un poco mejor que el observado en población hispana (37.2%) y en los México-americanos (34.0%) de esa nación, según la última encuesta de salud de Estados Unidos (NHANES 2003–2004).^{20,29} Sin embargo, está muy por debajo del control observado en la población blanca de ese país en esta última encuesta de salud (63.3%) y aún de la población negra de esa nación (44.4%).^{20,29}

El control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular ha mejorado en los adultos de Estados Unidos

y en otros países desarrollados, pero está aún lejos de las metas recomendadas. En México es poca la información que se tiene en relación con el tratamiento de los pacientes diabéticos y su grado de control. En los pocos resultados que se han publicado de la Encuesta Nacional de Salud del año 2000, el panorama es poco alentador. Es muy probable que el presente sea el primer acercamiento a nivel nacional para conocer el grado de control metabólico y de los principales factores de riesgo cardiovascular en los diabéticos tipo 2 en México.

Se requiere mayor exigencia en el médico internista para el manejo óptimo del paciente diabético, orientado a tener un mejor control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular. El hecho de haber observado que los pacientes con mayor número de antihipertensivos tienen mejor control resalta la necesidad de evaluar la utilización de diferentes combinaciones de medicamentos,

más que recurrir a las dosis máximas de ellos. Las medidas no farmacológicas siguen siendo la mejor estrategia en la atención médica de los pacientes con diabetes tipo 2.³² Como se observó en este estudio, los pacientes que siguen una dieta adecuada tienen mejor control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular. No obstante, la prescripción de fármacos es a todas luces necesaria en alguna etapa de la enfermedad y la rigurosidad con que se ingieran las dosis indicadas seguramente influirá en un mejor control. La diabetes es una verdadera epidemia en México y el mejor control médico ayudará a reducir la importante carga que genera, sobre todo por la discapacidad y muerte que condiciona. Estudios como el que aquí se reporta ayudan a ponderar y resaltar la importancia de la atención médica adecuada del paciente con diabetes, en la prevención del daño cardiovascular.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ing. Ricardo Pedraza por el desarrollo del programa para la captura de la información en línea y su posterior análisis.

REFERENCIAS

- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-78.
- Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-798.
- Dale AC, Vatten LJ, Nilsen TI, Midthjell K, Wiseth R. Secular decline in mortality from coronary heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study. *BMJ* 2008;337:236.
- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;292:2495-2499.
- Buse JB, Ginsberg HN, Barkis GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:162-172.
- Adler AI, Stratton IM, Neil AW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-1576.
- Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes. Part I: recent advances in prevention and noninvasive management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:631-642.
- Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001;322:1-6.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Int Med* 2004;141:421-431.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 2545-2559.
- Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007;30:S4-41.
- Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33:S11-S61.
- Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes. A preliminary report. *Diabetes Care* 2004;27:17-20.
- Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004;291:335-342.
- Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB. Is glycemic control improving in U.S. adults? *Diabetes Care* 2008;31:81-86.
- Selvin E, Coresh J, Golden SH, Boland LL, et al. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:1965-1973.
- Aguilar-Salinas CA, Velazquez Monroy O, Gómez-Pérez FJ, González Chávez A, Lara Esqueda A, Molina Cuevas V, Rull-Rodrigo JA, Tapia Conyer R, for the ENSA (Encuesta Nacional de Salud) 2000 Group. *Diabetes Care* 2003;26:2021-2026.
- Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med* 2006;144:465-474.
- Harris SB, Ekoé JM, Zdanowicz Y, Webster-Bogaert S. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diab Res Clin Pract* 2005;70:90-97.
- Eliasson B, Cederholm J, Nilsson P, Gudbjörnsdóttir for the Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. The gap between guidelines and reality: Type 2 diabetes in a national diabetes register 1996-2003. *Diabet Med* 2005;22:1420-1426.

26. Imperatore G, Cadwell BL, Geiss L, et al. Thirty-year trends in cardiovascular risk factor levels among US adults with diabetes. National Health and Nutrition Examination Surveys, 1971-2000. *Am J Epidemiol* 2004;160:531-539.
27. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-828.
28. Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;118:576-585.
29. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 Update. *Circulation* 2006; 113:2363-2372.
30. Snow V, Aronson MD, Hombake ER, Mottur-Pilson C, Weiss KB, for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140:644-649.
31. Costa J, Borges M, David C, Carneiro AV. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-1124.
32. Hu FB. The role of diet and lifestyle modifications in the statin era. *J Am Diet Assoc* 2005;105:1718-1721.
33. Kirk JK, Passmore LV, Bell RA, et al. Disparities in A1c levels between Hispanic and non-Hispanic white adults with diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:240-246.

Neumonía adquirida en la comunidad. Validación de un instrumento pronóstico en una cohorte mexicana

Jorge Galindo-Sainz,* Rafael Antón Tejada García,** Fabiola Hanssen Carrión,*** Martha Olivia Jiménez Jiménez***

RESUMEN

Antecedentes: la utilización del Pneumonia Severity Index como guía clínica ha demostrado ser una medida objetiva y eficaz para la estratificación del riesgo de mortalidad de la neumonía adquirida en la comunidad, con la finalidad de determinar el lugar de atención inicial y sugerir la atención ambulatoria u hospitalaria.

Objetivo: utilizar el Pneumonia Severity Index en nuestra población y validar su aplicación.

Material y métodos: estudio prospectivo, longitudinal, analítico y observacional efectuado en pacientes ingresados al piso de Medicina Interna con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Se aplicó el Pneumonia Severity Index y se identificó el grado de severidad de la neumonía. El seguimiento de los pacientes se efectuó hasta su egreso hospitalario.

Resultado: se registraron 30 casos de neumonía adquirida en la comunidad, los días de estancia intrahospitalaria fueron 7.76 ± 5.3 . De los pacientes ingresados, 3% fue de grado de severidad I, 13% del grado II, 7% del grado III, 43% del grado IV y 33% del V. Se reportaron siete defunciones, de las cuales el 100% fue entre los grados IV y V.

Conclusiones: los individuos con grado de severidad I, II y III según el Pneumonia Severity Index pueden atenderse de manera ambulatoria con relativa seguridad, mientras que quienes tienen grados IV y V deben hospitalizarse debido al riesgo de mortalidad.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad, índice de severidad de la neumonía, Pneumonia Severity Index, PSI, PORT.

ABSTRACT

Background: The use of the Pneumonia Severity Index (PSI) has been used as an objective instrument to stratify the risk class of the Community-Acquired Pneumonia (CAP), and in this way determine if a patient should be hospitalized or treat as an outpatient. In this study we intended to use it in our patients and validate its application.

Material and methods: This is a prospective, longitudinal, analytic and observational study, with all the patients with the diagnostic of CAP admitted to our hospital. The PSI was used to evaluate the severity of pneumonia. We followed the progress until the hospital discharge.

Results: We cases of CAP were reported. The medium hospital days were 7.76 ± 5.3 . Three percent of the patients had severity grade I, 13% grade II, 43% grade III, 43% grade IV and 33% grade V. Seven deaths were reported, 100% of them were on severity grade IV and V.

Conclusions: The patients with severity grade I, II and III, could be discharge and treat as outpatients with relative security, on the other hand, patients with severity grade IV and V should be admitted to medical treatment for the risk of mortality.

Key words: Acquired-Community Pneumonia, Pneumonia Severity Index, PSI, PORT.

* Médico infectólogo.

** Médico general.

*** Residente de primer año de Medicina Interna.
Hospital General de Zona número 11, Instituto Mexicano del Seguro Social. Delegación Ver-Norte.

Correspondencia: Dr. Jorge Galindo Sainz. Obras Públicas 48-4, colonia Murillo Vidal. Xalapa 91010, Veracruz. Correo electrónico: jgstriaat@yahoo.com

Recibido: 25 de junio, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Galindo-Sainz J, Tejada-García RA, Hanssen-Carrión F, Jiménez-Jiménez MO. Neumonía adquirida en la comunidad. Validación de un instrumento pronóstico en una cohorte mexicana. Med Int Mex 2010;26(5):457-461.

La incidencia de neumonía adquirida en la comunidad se incrementa de manera directamente proporcional a la edad y en México se estima en 5 a 11 por cada 1000 personas por año.¹

La decisión de hospitalizar a un paciente o tratarlo de manera ambulatoria es, sin dudar, la decisión médica de mayor importancia durante todo el curso de la enfermedad, con repercusión directa en el uso de recursos de laboratorio, terapia antimicrobiana y costos en general.²

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas ha establecido recomendaciones para decidir el ingreso hospitalario o no con base en la pre-existencia de comor-

bilidades que pongan en riesgo el cuidado ambulatorio y el cálculo del riesgo de muerte según el Pneumonia Severity Index (PSI), indicando el tratamiento hospitalario en pacientes con grado IV y V de V.³ Este instrumento clasifica a los pacientes en cinco grupos de riesgo de acuerdo con tasas de mortalidad a 30 días, que son de 0.1% en el grupo I a 27.0% en el grupo V.⁴

La utilización del Pneumonia Severity Index como guía clínica ha demostrado ser una medida objetiva eficaz para la estratificación de riesgo con la finalidad de determinar el lugar de atención inicial del paciente con neumonía adquirida en la comunidad.^{5,6} La correcta identificación de estos pacientes, y la subsecuente atinada atención ambulatoria, indica disminución en las tasas de re-admisiones y de mortalidad.⁷ Sin embargo, existen estudios que demuestran variación en la admisión hospitalaria de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, lo que sugiere falta de utilización de estrategias de admisión y sobreestimación del riesgo de muerte por este padecimiento.⁸

El objetivo de este estudio es validar el instrumento Pneumonia Severity Index (PSI) como opción para decidir el lugar de atención y la necesidad de hospitalización en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de una cohorte mexicana.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, longitudinal, analítico y observacional realizado en el Hospital General de Zona 11 del IMSS, durante los meses de febrero a septiembre del año 2008, con los pacientes ingresados al piso de Medicina Interna con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad provenientes del servicio de Urgencias de nuestro hospital que ingresaron al servicio de Medicina Interna durante el tiempo de estudio. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial, con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, diagnóstico de neumonía atípica y los que recibieron terapia inmunosupresora.

Se definió neumonía adquirida en la comunidad a la presencia de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax y al menos uno de los siguientes datos: fiebre (temperatura axilar mayor de 38°C) o hipotermia (temperatura axilar

menor de 35°C), tos con o sin producción de esputo o modificación de las características de éste en pacientes tosedores crónicos, dolor pleurítico, disnea, o alteración de los ruidos respiratorios a la auscultación pulmonar. La radiografía de tórax la interpretó un infectólogo y, en casos de duda, un radiólogo.

Después de corroborar el diagnóstico por clínica y radiológicamente de los pacientes incluidos en el estudio, se aplicó el instrumento Pneumonia Severity Index elaborado por Fine y su grupo en 1997, que consiste en 20 variables, entre las cuales se evalúan: edad, género, comorbilidades y estado metabólico asociado con la neumonía. Con estos valores se obtiene una calificación y se estadifica en cinco grados de severidad. Los tres primeros grados tienen una baja mortalidad a 30 días (1-3%). Los grados IV y V se consideran de elevada mortalidad, el grado 4 es de 8% y en el grado 5 de 30%.⁴

Los datos se recolectaron del expediente clínico, de la exploración física y de la entrevista con el paciente o con el acompañante, posteriormente se calificaron y colocaron en el grado de severidad correspondiente. Se registró el seguimiento y evolución de todos los pacientes, tomando en cuenta el tiempo de estancia intrahospitalaria y la presencia o ausencia de complicaciones debidas al padecimiento de ingreso o adquiridas en el hospital. Se realizó el seguimiento hasta su egreso hospitalario.

Análisis estadístico

Se realizaron pruebas estadísticas de tendencia central para las variables: edad, días de estancia intrahospitalaria, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, temperatura, pulso, pH, nitrógeno ureico, sodio, glucosa, hematócrito, pO₂, SatO₂ y puntaje obtenido en el Pneumonia Severity Index. Se realizó un análisis de correlación simple entre las variables grado de severidad y días de estancia intrahospitalaria para identificar la relación entre ellas. Se utilizó la prueba de la T de Student entre las variables edad y características metabólicas, dividiendo al grupo en dos cohortes de acuerdo con el grado de severidad. La primera la conformaron los individuos con riesgo I, II y III y la segunda los pacientes con grado de severidad IV y V. Por último, se utilizó el coeficiente de concordancia de Kendall para validar la escala, dividiendo a la población estudiada entre los grupos de grado bajo y grado alto de mortalidad.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se confirmaron 30 casos de neumonía adquirida en la comunidad, de los cuales 13 fueron de género femenino y 17 del masculino, la edad promedio fue de 70 ± 19.89 años y los días de estancia intrahospitalaria en el servicio de Medicina Interna fueron de 7.76 ± 5.3 . El resto de las características de la cohorte se describen en el Cuadro 1.

En el grupo de riesgo bajo de mortalidad, un paciente cursaba con enfermedad renal y no se reportaron comorbilidades, mientras que en el grupo de alto riesgo, dos pacientes cursaban con enfermedad cardiaca congestiva, nueve pacientes tenían enfermedad cerebrovascular, dos pacientes enfermedad renal y 11 alteraciones del estado mental. Se estudiaron diversos factores metabólicos al ingreso a la unidad hospitalaria, mismos que se describen en el Cuadro 1.

Se analizaron las diferencias observadas entre las variables para cada grupo con t de Student; sin embargo, no se observó diferencia estadísticamente significativa, salvo en el caso de edad.

Cinco pacientes tuvieron derrame pleural a su ingreso. Entre las complicaciones reportadas durante la hospitalización, un paciente cursó con enfermedad vascular cerebral, otro en diálisis peritoneal tuvo un cuadro de peritonitis y otro más necesitó internamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos.

De los pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, 43% correspondió al grado de severidad IV y 33% al grado V. El 24% restante se distribuyó en los grados I, II y III. (Cuadro 2)

Se reportaron seis defunciones, de las que 83% fue en el grupo de severidad grado IV. (Cuadro 2)

Se realizó un análisis de correlación simple entre las variables: días de estancia intrahospitalaria y grado de se-

Cuadro 1. Características generales de la población estudiada

Característica	Grado bajo de mortalidad (Grado I, II y III) n=7	Grado alto de mortalidad (Grado IV y V) n=23	Total de pacientes (%) n=30	Valor de P
Género				
Femenino	2	11	13 (43)	
Masculino	5	12	17 (56)	
Edad	47.57 ± 18.91	76.86 ± 14.65	70 ± 19.89	.001
Días de estancia hospitalaria	4.85 ± 5.3	8.65 ± 5.3	7.76 ± 5.3	0.09
Residente de asilo	0	1	1 (3)	
Enfermedades neoplásicas	0	0	0	
Enfermedad hepática	0	0	0	
Insuficiencia cardiaca congestiva	0	2	2 (7)	
Enfermedad cerebrovascular	0	9	9 (30)	
Enfermedad renal	1	2	3 (10)	
Alteraciones del estado mental	0	11	11 (37)	
Frecuencia respiratoria	25.28 ± 4.34 x'	30.39 ± 6.5 x'	29.2 ± 6.39 x'	0.078
Presión arterial sistólica	124.28 ± 19.02 mmHg	122.21 ± 38 mmHg	122.7 ± 34.2 mmHg	.747
Temperatura	37.37 ± 1.25 °C	37.26 ± 0.91 °C	37.29 ± 0.98 °C	.948
Pulso	77.85 ± 27.38 x'	98.3 ± 12.77 x'	93.53 ± 18.87 x'	.244
pH	7.41 ± 0.04	7.41 ± 0.08	7.41 ± 0.07	.963
Nitrógeno ureico	23.71 ± 22.01 mg/dl	30.39 ± 16.81 mg/dl	28.83 ± 17.97 mg/dl	.733
Sodio	140.14 ± 5.69 mmol/L	140.3 ± 9.19 mmol/L	140.26 ± 8.41 mmol/L	.492
Glucosa	90.85 ± 29.94 mg/dl	175.78 ± 147.03 mg/dl	155.96 ± 133.87 mg/dl	.355
Hematócrito	37.07 ± 8.9 %	35.78 ± 6.62 %	36.08 ± 7.07 %	.993
PO ₂	70 ± 8 mmHg	61.43 ± 11.36 mmHg	63.43 ± 11.17 mmHg	.698
Sat O ₂	93 ± 2 %	87.52 ± 13.8 %	88.8 ± 12.28 %	.797
Derrame pleural	2 (7)	3 (10)	5 (17)	
Defunciones	0	6 (20)	6 (20)	
Puntaje obtenido en el Pneumonia Severity Index	61.68 ± 33.31	123.82 ± 33.31	109.36 ± 33.31	

Cuadro 2. Defunciones por grado de severidad de la neumonía adquirida en la comunidad

Severidad de la neumonía	Número de pacientes (%) n=30	Defunciones por grado de severidad (%) n=6
Grado I	1 (3)	0
Grado II	4 (13)	0
Grado III	2 (7)	0
Grado IV	13 (43)	5 (83)
Grado V	10 (33)	1 (17)

veridad de la neumonía, donde se encontró que la relación entre éstas fue directamente proporcional, resultando que a mayor grado de severidad, mayor tiempo de estancia intrahospitalaria ($r=0.3251$, $p=0.079$).

Se realizó coeficiente de concordancia de Kendall para validar la escala y se obtuvo un valor de $p=0.008$. Lo anterior demostró que el Pneumonia Severity Index es una escala aplicable y válida para nuestra población.

DISCUSIÓN

Este estudio mostró una población de características heterogéneas, con edades superiores a los 55 años y con comorbilidades propias del adulto menor, como lo comprueba el hecho que 30% tuviera enfermedad vascular cerebral, 37% alteraciones del estado de conciencia y 7% insuficiencia cardíaca, lo que sugiere que estos puedan ser factores de riesgo independientes a los estudiados.

Sin embargo, el análisis estadístico realizado a nuestra población sólo demostró significancia estadística para la edad, a pesar de lo reportado en la bibliografía respecto a valores metabólicos, esto debido muy probablemente al tamaño de la muestra.

Se demostró elevada variación en el ingreso hospitalario con base en los grados de severidad, ya que 23% de la población no debió de haber sido hospitalizada según lo reportado por el Pneumonia Severity Index. Lo anterior sugiere falta de una estrategia uniforme para ser valorados en el área de urgencias, así como sobreestimación del riesgo de muerte debido a neumonía, situación previamente demostrada por Coley y su grupo.⁹

Existen estudios que han demostrado la seguridad de utilizar las guías clínicas basadas en el Pneumonia Severity Index para reducir de manera efectiva los ingresos hospitalarios debido a neumonía adquirida en la comu-

nidad,^{10,11} que a su vez han logrado reducir la incidencia de reingresos y tasas de mortalidad,⁷ las cuales han sido aceptadas adecuadamente por los médicos encargados de estos ingresos,¹² lo que sugiere de manera positiva la posibilidad de poder aplicar este conocimiento con la finalidad de decidir de manera oportuna el tratamiento y tipo de atención de estos pacientes, incluso existen estudios que demostraron que en pacientes con grado bajo de mortalidad a los que se les ofreció la posibilidad de manejo ambulatorio u hospitalario, preferían el primero.¹³

Del mismo modo, se sugiere que además de la utilización de guías de manejo, no se deje de lado la importancia del criterio clínico del médico para poder identificar otros factores que son de importancia para la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad que no son tomados en cuenta por el Pneumonia Severity Index, como es el caso de los pacientes con condiciones preexistentes en quienes la atención ambulatoria puede estar comprometida (residentes de asilo, gente sin hogar, ancianos, etc.)³ debido a: alcoholismo,¹⁴ tabaquismo activo, enfermedad invalidante o postrante, enfisema pulmonar, bronquitis crónica y hacinamiento.¹⁵ La hiperglucemia y la diabetes mellitus han demostrado ser factores de riesgo independientes para complicaciones,^{16,17} mientras que la vacunación previa antineumocócica es un factor protector¹⁵ que disminuye el riesgo de insuficiencia respiratoria y los días de estancia intrahospitalaria.¹⁸

En resumen, el ingreso de pacientes con bajo riesgo de mortalidad (grados I, II y III) debe decidirse con base en: complicaciones propias de la neumonía, exacerbación de enfermedades presentes, incapacidad para tomar medicamentos por vía oral y factores de riesgo que justifiquen su ingreso.¹⁹

Entre las limitaciones de nuestro estudio es importante mencionar el tamaño de la muestra, quedando como una invitación a realizar un nuevo estudio durante más tiempo.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación indican que el Pneumonia Severity Index es una escala válida para nuestra población. Sugiere que los individuos con grado de severidad I, II y III según el Pneumonia Severity Index, pueden atenderse de manera ambulatoria con relativa seguridad, mientras que quienes tienen grados IV y V deben hospitalizarse.

Agradecimientos

A la Dra. Elizabeth Soler por su colaboración durante la realización de este artículo y a la LE Yazmín Suarez por el análisis estadístico.

REFERENCIAS

- Sánchez-Hernández V, González-López M, Quintero-Aguirre RP. Factores de riesgo en el adulto mayor en neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Med IMSS* 2002;40(5):387-392.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandel LA, et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *CID* 2000;31:347-382.
- Mandel LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults. *CID* 2003;37:1405-1433.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-250.
- Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003;138:109-118.
- Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2002;347:2039-2045.
- Campbell SG, Patrick W, Urquhart DG, et al. Patients with community acquired pneumonia discharged from the emergency department according to a clinical practice guideline. *Emerg Med J* 2004;21:667-669.
- Dean NC. Use of prognostic scoring and outcome assessment tools in the admission decision for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:521-529.
- Coley CM, Li YH, Medsger AR, et al. Preferences for home vs hospital care among low-risk patients with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1996;156:1565-1571.
- Suchyta MR, Dean NC, Narus S, Hadlock CJ. Effects of a practice guideline for community-acquired pneumonia in an outpatient setting. *Am J Med* 2001;110:306-309.
- Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SI, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000;283:749-755.
- Halm EA, Atlas SJ, Borowsky LH, et al. Change in physician knowledge and attitudes after implementation of a pneumonia practice guideline. *J Gen Intern Med* 1999;14:688-694.
- Coley CM, Li YH, Medsger AR, et al. Preferences for home vs hospital care among low-risk patients with communityacquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1996;156:1565-1571.
- De Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, et al. *CHEST* 2006;129:1219-1225.
- Castillo-Sánchez DL, Sabag-Ruiz E, Díaz-Verduzco MJ, Monzón-Vega MA. Neumonía adquirida en la comunidad. Enfoque de riesgo y funcionalidad familiar. *Rev Med Inst Seguro Soc* 2006;44(1):35-38.
- McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, et al. The Relation Between Hyperglycemia and Outcomes in 2,471 Patients Admitted to the Hospital With Community-Acquired Pneumonia. *Diabetes Care* 2005;28:810-815.
- Falguera M, Pifarre R, Martín A, et al. Etiology and Outcome of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Diabetes Mellitus. *CHEST* 2005;128:3233-3239.
- Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, et al. Prior Pneumococcal Vaccination Is Associated with Reduced Death, Complications, and Length of Stay among Hospitalized Adults with Community-Acquired Pneumonia. *CID* 2006;42:1093-1101.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *CID* 2007;44:S27-72.

Hipotiroidismo

Gustavo Armando Gómez Meléndez,* Rosa Ruiz Betanzos,** Valentín Sánchez Pedraza,*** Antonio Segovia Palomo,**** Carmen Francisca Mendoza Hernández,¹ Sara Arellano Montaño²

RESUMEN

El hipotiroidismo es una endocrinopatía común; su incidencia varía de acuerdo con la edad y sexo; 2% de las mujeres maduras y 0.1 a 0.2% de los hombres lo padecen. El hipotiroidismo resulta de la disminución de la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos de la periferia y puede afectar a todos los sistemas del organismo. Las manifestaciones dependen del grado de deficiencia hormonal. El diagnóstico de hipotiroidismo es sencillo; los hallazgos clínicos y los exámenes de laboratorio son la base. Los pacientes con sospecha de hipotiroidismo central requieren estudios de imagen cerebral e hipofisaria. En la mayoría de los pacientes el hipotiroidismo es permanente y debe tratarse por el resto de la vida. Para la terapia de reemplazo hormonal tiroideo se prefiere la forma sintética de la tiroxina. La meta del tratamiento es restaurar el estado eutiroideo determinado por las concentraciones séricas de tirotrópina. Este artículo revisa la epidemiología, etiología, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo.

Palabras clave: hipotiroidismo, tiroiditis, Hashimoto, yodo, TSH, levotiroxina, liotironina.

ABSTRACT

Hypothyroidism is a common endocrine disease, the incidence varies according to age and sex; 2% of mature women and 0.1 to 0.2% of males are affected. Hypothyroidism results from reduced thyroid hormone actions at the peripheral tissues and can affect all organ systems, and the manifestations are in function of the degree of hormone deficiency.

Diagnosis of hypothyroidism is simple; clinical findings and laboratorial tests are the basis of diagnosis. Imaging of the brain and pituitary gland is required for patients in whom central hypothyroidism is suspected. Hypothyroidism in the majority of patients is permanent and should be treated lifelong. Synthetic thyroxine is the preferred form of thyroid hormone replacement therapy. The main goal of treatment is to restore the euthyroid state determined by measuring the serum thyrotropin levels.

This article reviews the epidemiology, etiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of hypothyroidism.

Key words: Hypothyroidism, thyroiditis, Hashimoto, iodine, TSH, levothyroxine, liothyronine.

* Médico residente de Medicina Interna de tercer año, Hospital General de Cuautitlán, ISEM.

** Médica internista y endocrinóloga.

*** Médico endocrinólogo, profesor adjunto del curso de especialización en endocrinología, Hospital General de México, OD.

**** Médico endocrinólogo, Hospital General de México, OD.

¹ Médico internista, residente del segundo año del curso de endocrinología, Hospital General de México, OD.

² Médica internista y endocrinóloga, jefa del servicio de endocrinología, profesora titular del curso de endocrinología y nutrición, Hospital General de México O.D.

Correspondencia: Dr. Gustavo Armando Gómez Meléndez, servicio de Medicina Interna, Hospital General de Cuautitlán, Alfonso Reyes esq. Venustiano Carranza S/N, colonia Santa María Cuautitlán, 54820, Estado de México. Correo electrónico: gusargo@hotmail.com
Recibido: 4 de mayo, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Gómez-Meléndez GA, Ruiz-Betanzas R, Sánchez Pedraza V, Segovia-Palomo A, y col. Hipotiroidismo. Med Int Mex 2010;26(5):462-471.

www.nietoeditores.com.mx

El hipotiroidismo resulta de la disminución en el efecto de las hormonas tiroideas a nivel tisular; la causa más frecuente es la disminución en la síntesis y secreción de las mismas, y ocasionalmente resistencia periférica a las hormonas tiroideas.¹

Epidemiología

El hipotiroidismo es una de las causas más importantes de consulta en endocrinología, afecta más frecuentemente a mujeres, incluso 2% de las mujeres adultas, y con menor frecuencia a los hombres, de 0.1 al 0.2%.² Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos, la prevalencia de hipotiroidismo es de 0.3%, y de hipotiroidismo subclínico 4.3%.²

En México, de 1989 al 2009 se tamizaron en la Secretaría de Salud 4,052,782 niños y se detectaron 1,576 casos (1:2,572). En un análisis de los tamizajes realizados

a neonatos atendidos en la Secretaría de Salud de México de enero de 2001 a diciembre de 2002 se encontró una prevalencia de 4.12 x 10,000 recién nacidos, con predominio del sexo femenino (66.84%). Se encontraron 57.46% tiroides ectópicas, 35.91% agenesias tiroideas y 6.63% defectos de la función de las hormonas tiroideas. Los principales datos clínicos fueron: hernia umbilical (43.73%) e ictericia (41.58%).³

Etiología

Hipotiroidismo central

El hipotiroidismo central es una causa rara de hipotiroidismo ocasionada por una insuficiente estimulación de una glándula tiroidea normal, dicho estado puede deberse a una disfunción en la hipófisis (hipotiroidismo secundario) o a una alteración hipotalámica (hipotiroidismo terciario), y generalmente es sugerido por concentraciones bajas de hormonas tiroideas con TSH inapropiadamente baja o normal. Las causas del hipotiroidismo central son múltiples; sin embargo, considerándolo en forma práctica el resultado final es el mismo: disminución de la liberación de TSH biológicamente activa.⁴

Resistencia a hormonas tiroideas

Las manifestaciones clínicas de resistencia a hormonas tiroideas dependen del tipo de mutación. La mayoría de los pacientes tiene una mutación en el gen del receptor de hormona tiroidea beta (TR-beta) con lo que se interfiere en la capacidad de responder normalmente a la T3. También puede haber hipertiroidismo si la resistencia es mayor en el eje hipotálamo-hipofisario y no así en el resto de los tejidos.⁵

Hipotiroidismo primario

El hipotiroidismo primario representa 99% de los casos de hipotiroidismo.

La tiroiditis de Hashimoto es la primera causa de hipotiroidismo primario en las zonas del mundo donde el aporte dietético de yodo es suficiente; su incidencia media es de 3.5 casos por cada 1000 personas por año en mujeres y en los hombres de 0.8 casos por 1000 personas por año, con un pico entre la cuarta y sexta décadas de la vida. La alteración en la síntesis de hormonas tiroideas se debe a la destrucción apoptótica de las células tiroideas por un trastorno autoinmune, lo cual es caracterizado por la infiltración linfocitaria de la tiroides, anticuerpos antitiroideos

circulantes (anti-TPO en 90-95% y antitiroglobulina en 20-50%) y la asociación con otras enfermedades autoinmunes. La autorreactividad contra antígenos tiroideos puede estar mediada por linfocitos Th1 o Th2, con predominio de los Th1, con una intensa infiltración inflamatoria que conduce a la destrucción de la glándula, aunado a esto disminuye la actividad de linfocitos reguladores. Existe una relación negativa entre linfocitos reguladores y linfocitos Th17, los que aparentemente están aumentados en los trastornos autoinmunes tiroideos y sobre todo en la tiroiditis de Hashimoto. Las células Th17 ejercen su efecto patogénico a través de la liberación de IL-17, IL-17F e IL-22, con lo que se induce la síntesis de quimiocinas y citocinas proinflamatorias en las células residentes.^{1,6,7}

El hipotiroidismo puede manifestarse como parte del síndrome autoinmune poliglandular tipo II, en asociación con el halotipo de HLA DRQ1*0201 (asociado con DR3), en forma de enfermedad tiroidea autoinmune en 69 a 82% de los pacientes.^{8,9}

Yodo

La deficiencia de yodo es la causa más común de hipotiroidismo, por disminución del aporte del mismo en la dieta. El déficit de yodo deteriora la síntesis de hormonas tiroideas lo que resulta en hipotiroidismo y un grupo de anomalías funcionales conocido como "trastornos por deficiencia de yodo". En adolescentes y adultos el espectro de trastornos por deficiencia de yodo incluye: bocio, hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínicos, hipotiroidismo manifiesto clínicamente, retardo en el crecimiento físico, deterioro en funciones mentales, hipertiroidismo espontáneo en los ancianos y aumento en la susceptibilidad de la glándula tiroides a la radiación. El bocio es la manifestación clínica más evidente y es provocado por aumento en la secreción de TSH, como un intento para maximizar la utilización del yodo disponible.^{1,10}

La ingestión excesiva de yodo se asocia con bocio y aumento de TSH, lo que indica un deterioro en la función tiroidea. El yodo y los fármacos que lo contienen precipitan la tiroiditis autoinmune por aumento en la inmunoreactividad de la tiroglobulina, al aumentar la yodación de la misma, y los péptidos reactivos de la célula T también pueden ser más reactivos al estar yodados.¹¹

La terapia con yodo radioactivo en pacientes con cáncer de tiroides, enfermedad de Graves, nódulos tiroideos hiperfuncionantes, o bocio tóxico multinodular frecuentemente ocasiona hipotiroidismo.¹

Fármacos

Amiodarona: altera la función tiroidea en 14 a 18% de los pacientes con ingestión crónica de amiodarona, es más frecuente en mujeres con anticuerpos antitiroideos. La principal causa de disfunción tiroidea es la sobrecarga de yodo, que puede llevar a hipertiroidismo o hipotiroidismo (más frecuentemente hipotiroidismo). El hipotiroidismo puede ser causado por una tiroiditis independiente de yodo (hipertiroidismo tipo 2).^{12,13}

Interferón alfa: la tiroiditis inducida por INF- α es una complicación mayor en los pacientes tratados con éste. La tiroiditis puede tener dos orígenes: autoinmune y no autoinmune. La tiroiditis autoinmune (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto y anticuerpos antitiroideos sin manifestación clínica) es más frecuente como tiroiditis de Hashimoto y en pacientes con anticuerpos contra TPO previos al inicio del tratamiento con interferón. La tiroiditis no autoinmune se observa en 50% de los pacientes con tiroiditis inducida por interferón, lo que sugiere que la disfunción tiroidea puede estar mediada por efectos directos del interferón en la tiroides. La tiroiditis autodestructiva es un trastorno de alivio espontáneo que muestra tres fases: una fase inicial de hipertiroidismo súbito, una segunda fase de hipotiroidismo y eventualmente la resolución del cuadro con retorno a la normalidad de las concentraciones de hormonas tiroideas (menos de 5% presentará hipotiroidismo permanente).¹⁴

Litio: el litio ocasiona una tiroiditis silente, lo que inicialmente da lugar al hipertiroidismo y luego al hipotiroidismo.¹⁵

El metimazol y el propiltiouracilo son fármacos anti-tiroideos que se indican para tratar la tirotoxicosis y cuya sobredosis puede ocasionar hipotiroidismo.

Otros fármacos que pueden ocasionar hipotiroidismo son la etionamida, la interleucina 2 y el perclorato. Por lo general, la función tiroidea se normaliza al suspender la ingestión de dichos fármacos.

Causas infecciosas

Los procesos infecciosos de la tiroides pueden ser causantes de hipotiroidismo primario. Las tiroiditis infecciosas se dividen en: supurativa o aguda, subaguda y crónica. Se ha reportado que hasta 10% de los pacientes con tiroiditis subaguda evoluciona a hipotiroidismo crónico. Los agentes causantes de la tiroiditis subaguda son: virus del sarampión, virus de la influenza, adenovirus, ecovirus,

virus de la parotiditis, virus Epstein-Barr, micobacterias, y *Pneumocystis jiroveci*, en pacientes con infección por VIH.¹⁶

Se han reportado casos de hipotiroidismo secundario a procesos infiltrativos, como: sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, leucemia, linfoma, cistinosis y esclerodermia.

Algunos pacientes en estado crítico tienen concentraciones de hormonas tiroideas bajas sin elevación de las de TSH, este fenómeno se conoce como síndrome eutiroideo enfermo. Las anormalidades ocurren en las primeras horas del estado crítico, y la magnitud de éstas se correlaciona con la gravedad de la enfermedad; a menores cifras de T3 y T4 menor supervivencia. La disminución de las concentraciones séricas de T3 se debe a la mengua de la actividad de 5-desyodasa. La decadencia de T4 se atribuye a la supresión hipotálamo-hipofisaria, menor captación de yodo y de proteínas transportadoras.^{17,18}

Presentación clínica

Piel y anexos

En el hipotiroidismo hay un descenso de la temperatura central con vasoconstricción periférica, lo que ocasiona piel fría y pálida. La piel también se encuentra xerótica, con una pobre hidratación del estrato córneo. Puede observarse una coloración naranja-amarillenta secundaria a la acumulación de beta-carotenos en el estrato córneo, probablemente secundaria al aumento en la circulación de estos compuestos por la disminución en la transformación hepática de beta-caroteno a vitamina A.

El mixedema del hipotiroideo, que es diferente a la dermatopatía en Graves, es secundario a la acumulación dérmica de ácido hialurónico y condroitin sulfato.

Se observan rasgos faciales característicos, con nariz ancha, labios abultados, párpados edematizados y macroglosia. El cabello del hipotiroideo es grueso, seco, quebradizo y de lento crecimiento, la pérdida de cabello puede ser difusa o en parches. Las uñas también presentan crecimiento lento, son delgadas y quebradizas.¹⁹

Sistema cardiovascular

Hay disminución del gasto cardiaco por menor fracción de eyección y por disminución en la frecuencia cardiaca, lo que se refleja en pérdida de los efectos cronotrópico e inotrópico de las hormonas tiroideas. Se incrementan las resistencias vasculares periféricas y disminuye el volumen

circulante. Estas alteraciones hemodinámicas estrechan la presión de pulso, lo que aumenta el tiempo de circulación, y disminuye el flujo sanguíneo a los tejidos.^{20,21}

Las alteraciones estructurales en el corazón del paciente con hipotiroidismo se atribuyen a cambios en el contenido de colágeno, retención de agua y orientación en las fibras miocárdicas. En forma experimental se ha observado aumento en la acumulación de colágeno y glucosaminoglucanos en el corazón de ratas con hipotiroidismo primario, dependiente de aumento en el número y actividad de miofibroblastos.²²

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular aterosclerótica temprana. Esta alteración se observa, frecuentemente, en el paciente hipotiroideo y casi siempre revierte al inicio del tratamiento.²³

La información disponible en cuanto a la relación entre hipotiroidismo y mortalidad de origen circulatorio es discrepante; sin embargo, en el hipotiroidismo hay una fuerte asociación con factores de riesgo cardiovascular como: hipertensión, dislipidemia, inflamación sistémica y resistencia a la insulina. En un reciente metanálisis se concluyó que el hipotiroidismo subclínico estuvo asociado con aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria; además, se ha demostrado un efecto benéfico en el riesgo cardiovascular y cambios tempranos en la aterosclerosis con la terapia de reemplazo con levotiroxina.^{24,25,26}

Sistema respiratorio

En el hipotiroidismo grave la respuesta compensatoria a la hipercapnia es pobre, y es la responsable de la depresión respiratoria del coma mixedematoso. La hipoventilación es secundaria a la debilidad de los músculos respiratorios y puede ser exacerbada por la obesidad.²⁷

El hipotiroidismo y el síndrome de apnea obstructiva del sueño frecuentemente se encuentran en asociación en la población general. Se observa una prevalencia de 25 a 35% de síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes hipotiroideos, con la base fisiopatológica del estrechamiento de la faringe por aumento de volumen en los tejidos blandos debido a la infiltración por glucosaminoglucanos y proteínas. El bocio de gran tamaño puede contribuir a la compresión de la faringe y al síndrome de apnea obstructiva del sueño en el hipotiroideo.²⁸

Aparato gastrointestinal

Las manifestaciones gastrointestinales no son raras y pueden involucrar una gran variedad de órganos digestivos. El hipotiroidismo grave puede provocar alteraciones en la peristalsis esofágica. Cuando la alteración predomina en el tercio superior se produce disfagia y cuando predomina en el inferior hay esofagitis por reflujo y hernia hiatal. También puede haber dispepsia ocasionada por alteraciones en la motilidad gástrica, que guarda una relación directa con los marcadores de hipotiroidismo. En el intestino y colon también existe disminución en la peristalsis, lo que ocasiona estreñimiento, malestar abdominal vago y en casos graves ileo, pseudo oclusión colónica con impacción fecal y megacolon. El 50% de los pacientes con hipotiroidismo tienen alteraciones leves en las pruebas de funcionamiento hepático, sin alteraciones histológicas. La disminución en el metabolismo hepático se refleja en menor consumo de oxígeno lo que, a su vez, reduce la gluconeogenesis y la producción de nitrógeno ureico. El hipotiroidismo también aumenta la frecuencia de litiasis vesicular y en el conducto biliar común esto puede estar relacionado con la triada: hipercolesterolemia, hipotonía de la vesícula biliar y disminución en la secreción de bilirrubina. La ascitis es una manifestación infrecuente en el estado mixedematoso y es atribuible a la insuficiencia cardíaca derecha.^{29,30}

Sistema nervioso central

Todas las funciones intelectuales, incluida el habla, se enlentecen por la deficiencia de hormonas tiroideas. Hay pérdida de la iniciativa, defectos en la memoria, letargo y somnolencia, y demencia en los pacientes ancianos, que puede confundirse con demencia senil.³¹

Función renal

El hipotiroidismo se asocia con deterioro de la función renal; la creatinina sérica se eleva en aproximadamente 50% de los adultos hipotiroideos. Sin embargo, casi inmediatamente posterior al inicio del tratamiento con levotiroxina se normalizan las concentraciones séricas de creatinina.³²

Los mecanismos que deterioran la función renal aún no están debidamente establecidos. Existen varios posibles mecanismos, que incluyen el efecto directo de las hormonas en los vasos sanguíneos, la contractilidad miocárdica, el gasto cardíaco y las resistencias periféricas, y vías in-

directas (endocrina y paracrina) a través de mediadores, como el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento vascular (VEGF).³³

Metabolismo energético

En el hipotiroidismo ocurre un enlentecimiento y disminución del metabolismo corporal. El apetito e ingestión de alimento disminuyen, pero hay aumento de peso por retención de agua y sal y acumulación de grasa.¹

Existe un incremento gradual en las concentraciones en ayuno de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, conforme la función tiroidea declina.

Existen algunos mecanismos a través de los cuales se explican las alteraciones en los lípidos. La síntesis de lípidos está disminuida; sin embargo, el número de receptores para LDL, expresados en fibroblastos, hígado y otros tejidos, disminuye, lo que lleva a la acumulación de LDL-C en el plasma. También decrece la actividad de la lipoprotein lipasa, que se encarga de disminuir las concentraciones de triglicéridos a través de la hidrólisis en lipoproteínas ricas en triglicéridos, y también facilita el paso de colesterol de esas lipoproteínas a la HDL-C. Y, finalmente, disminuye la expresión de receptores “scavenger” para la HDL-C.³⁴

En el hipotiroidismo también se observa un estado de resistencia a la insulina con disminución en la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. En un estudio en el que se utilizaron monocitos de pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico se observó disminución y deterioro en la expresión de receptores GLUT-4 en respuesta a la estimulación con insulina.^{35,36}

Función reproductora

En uno y otro sexo las hormonas tiroideas influyen en el desarrollo sexual y la función reproductiva. En mujeres con hipotiroidismo hay alteraciones en el ciclo menstrual, la más frecuente es la oligomenorrea y la hipermenorragia y, en casos de hipotiroidismo grave, puede haber pérdida de la libido y falla en la ovulación.³⁷ En el caso de los hombres se observa un efecto adverso en la espermatogénesis, con alteraciones en la morfología, la cual revierte con la administración de hormonas tiroideas. También podría relacionarse con alteraciones en la motilidad de los espermatozoides.³⁸ Además, en hombres también hay disminución en las concentraciones totales de testosterona, por disminución en las de globulina fijadora de hormonas sexuales.¹

Sistema músculo-esquelético

Las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo óseo y el establecimiento de la masa máxima ósea. El hipotiroidismo en niños resulta en retardo en el crecimiento por retardo en el desarrollo óseo; la tirotoxicosis ocasiona una maduración acelerada del hueso. En el adulto, la T3 regula el recambio óseo y la densidad mineral. El efecto regulador de la T3, presumiblemente, es ejercido por su unión a los receptores alfa (TRa) que, durante el desarrollo, presentan un efecto anabólico. El hipotiroidismo e hipertiroidismo se asocian con aumento en el riesgo de fracturas.^{39,40}

Los músculos se debilitan y hay dolor que aumenta con las temperaturas bajas. Las masas musculares pueden estar ligeramente crecidas y palparse firmes. A veces puede observarse aumento importante en el volumen de las masas musculares y enlentecimiento en los movimientos (síndrome de Hoffmann).⁴¹

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el contexto clínico y reporte bioquímico.

TSH: la medición de TSH (hormona estimulante de tiroides) es la principal prueba para la evaluación de la función tiroidea ya que es el indicador más sensible⁴² de enfermedad tiroidea temprana. Las guías de la Academia Nacional de Bioquímica Clínica recomiendan los ensayos de tercera generación; aún no se ha resuelto el límite superior de la normalidad de TSH, pero los laboratorios han establecido los límites de referencia basados en lo reportado en 95% de la población aparentemente sana, que van de 0.4 o 0.5 mU/L a 4.5 a 5.5 mU/L; sin embargo, debe destacarse que valores por arriba de 2 mU/L se encuentran en personas con riesgo de enfermedad tiroidea, como familiares de pacientes con hipotiroidismo, anticuerpos antitiroideos, embarazo o en pacientes en tratamiento con fármacos que afectan la función tiroidea, como la amiodarona.⁴³ En este contexto, la Academia Nacional de Bioquímica clínica establece como límite superior normal 2.5 mU/L.⁴⁴ Existen factores que afectan las concentraciones de TSH (cortisol, dopamina, interleucinas) o que interfieren en su medición (Cuadro 1) como en el hipotiroidismo central, al haber decremento en la sialilación de TSH esto interfiere en la vida media y reduce su bioactividad; los anticuerpos heterófilos o el factor reumatoide producen resultados falsamente elevados.⁴⁵

Cuadro 1. Factores que interfieren con la medición de TSH

Condición	Efecto
Hipotiroidismo central	Formas anormales con reporte falsamente elevado
Anticuerpos heterófilos	Resultado falsamente incrementado Neutralizar con suero de ratón
Anticuerpos antiTSH	Resultado falsamente incrementado No se neutraliza con suero de ratón Se puede remover al precipitar con polietilenglicol

La determinación de TSH se considera una buena prueba; sin embargo, deben tomarse en cuenta sus limitantes, como en los trastornos hipofisarios o hipotalámicos. También se ha reportado que las concentraciones de TSH muestran una variación estacional, pues se encuentran disminuidas en 30% en primavera.

Tiroxina y triyodotironina total: alrededor de 99% de las hormonas tiroideas se encuentran unidas a proteínas, como globulina fijadora de tiroxina (TBG), transtirretina y albúmina. Las concentraciones de hormonas totales se afectan por cambios en las concentraciones de estas proteínas o por alteración en la afinidad de unión, como sucede en las enfermedades agudas, por lo que no evalúan de manera fidedigna la función tiroidea y se reportan anormales cuando existen trastornos en la producción de estas proteínas fijadoras.^{46,47} Ejemplo de ello es la hipertiroidemia disalbuminémica familiar en donde hay mayor concentración de tiroxina total (T4t), los anticuerpos contra hormonas tiroideas favorecen una sobreestimación de la concentración de hormonas totales. Se estima que la prevalencia de anticuerpos en enfermedades autoinmunes es de 10%. Los ácidos grasos libres compiten con las hormonas tiroideas por los sitios de unión a la albúmina alterando la determinación de hormonas totales. La ventaja de estas mediciones es que no existe variabilidad significativa con los diferentes métodos y son altamente reproducibles.⁴⁸ (Cuadros 2 y 3)

Triyodotironina y tiroxina libres: la fracción libre de estas hormonas es la que interactúa con los tejidos, por lo que es la determinación más exacta pero no existe un ensayo ni metodología que realice esta medición. Los métodos disponibles son dependientes de la sensibilidad del ensayo, la temperatura de incubación y las proteínas anómalas, pues la concentración baja de albúmina reporta concentraciones bajas de t4 libre. La concentración

Cuadro 2. Factores que afectan las concentraciones de globulina fijadora de tiroxina

Factor	Aumenta	Disminuye
Fármacos	Estrógenos Fluoracilo Opioides Mitotano Tamoxifeno	Andrógenos Danazol Glucocorticoides Acido nicotínico
Enfermedad hepática	Hepatitis	Cirrosis hepática
Enfermedad renal	-----	Síndrome nefrótico
Otras condiciones	Embarazo	Desnutrición

Modificado de la referencia 45.

Cuadro 3. Fármacos que afectan a la globulina fijadora de tiroxina

Fármaco	Hormonas totales	Hormonas libres
Salicilatos	Decrementa	Incrementa por ultra filtración
Furosemide	Decrementa	Incrementa por ultra filtración Decrementa en ensayos con marcada dilución
Fenitoína	Decrementa	Por ultra filtración no se modifica
Heparina (activa a la LPL y libera ácidos grasos)	No afecta	Incrementa cuando existe elevación de triglicéridos

LPL: lipoproteinlipasa.

elevada de ácidos orgánicos resulta en concentraciones falsamente bajas de T4L. La concentración elevada de ácidos grasos libres al competir con el sitio de unión de la albúmina a las hormonas tiroideas permite que haya mayor concentración de hormonas libres. Pese a estas limitaciones se recomienda la medición de tiroxina libre (T4L) para evaluar la función de la glándula tiroidea. El método estándar es a través de diálisis de equilibrio. Este método puede reportar valores elevados en pacientes con enfermedad aguda.

Anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (TPO) y antitiroglobulina. En general, estas mediciones se realizan:

1. Para indagar la etiología autoinmune en pacientes con alteraciones en las concentraciones de hormonas tiroideas.
2. Hipotiroidismo subclínico.
3. Antes de iniciar el tratamiento con fármacos que puedan precipitar disfunción tiroidea.

4. En pacientes con bocio y eutiroidismo.
5. En embarazo como predictores de hipotiroidismo o disfunción tiroidea posparto.

Los anticuerpos anti anti peroxidasa tiroidea se han implicado en el proceso destructivo tisular asociado con el hipotiroidismo en la tiroiditis de Hashimoto. Se debe tomar en consideración que los anticuerpos anti peroxidasa tiroidea se han reportado en 12 a 14% de sujetos sanos.

T3 reversa: su utilidad radica en identificar a los pacientes con síndrome de eutiroides enfermo.

Estudios de imagen: los estudios de imagen de la glándula tiroidea en pacientes con hipotiroidismo no aportan información adicional a las pruebas bioquímicas. El ultrasonido está indicado ante enfermedad nodular, pero ante hipotiroidismo secundario debe realizarse imagen de resonancia magnética de hipófisis.¹

Los estudios de medicina nuclear no son de utilidad.

En conclusión, el diagnóstico de hipotiroidismo se establece con medición de TSH la cual se encuentra elevada en hipotiroidismo primario y normal o baja en hipotiroidismo central. Además de la medición de T4L que, en condiciones de hipotiroidismo de cualquier etiología, se reporta baja. En pacientes con hipotiroidismo subclínico deben medirse los anticuerpos anti peroxidasa tiroidea porque de encontrarse elevados aumenta la posibilidad de progresión a hipotiroidismo franco.⁴⁹ No se recomienda evaluar la función tiroidea en pacientes hospitalizados pero, en el caso de requerirse, tener presente el síndrome de eutiroides enfermo al evaluar los resultados.⁵⁰

TRATAMIENTO

Está bien establecido que pacientes con concentraciones de TSH superiores a 10 mU/L deben ser tratados.⁵¹ Se prefiere el tratamiento con levotiroxina sintética⁵² (tetrayodotiroxina) en vez de triyodotiroxina. En el primer caso el organismo controla la conversión de T4 a T3 evitando así las complicaciones por exceso de T3. La meta del tratamiento es restaurar la función tiroidea evaluada con concentraciones de TSH, disminución del tamaño del bocio y ausencia de síntomas.¹ La dosis inicial de levotiroxina debe estar en relación con la edad, arritmia cardíaca o enfermedad coronaria. En pacientes jóvenes y en adultos sanos, sin comorbilidades, puede iniciarse con una dosis de 1.6-1.8 µg/kg de peso cada 24 horas. En pacientes

ancianos es prudente iniciar con dosis de 25-50 µg/día y aumentar cada 1-2 semanas hasta que se normalicen las concentraciones de TSH.

La vida media de la levotiroxina es de siete días. Se absorbe principalmente en el yeyuno, cerca de 70% con el estómago libre de alimentos. Idealmente deben ingerirse 30 minutos antes del desayuno. Con los alimentos se reduce la absorción a 40%.¹ El calcio, suplementos de hierro, antiácidos, bloqueadores de bomba de protones, anticonvulsivos y los alimentos, aumentan los requerimientos de levotiroxina.¹ El 35% de la T4 se convierte en T3 y 40% se convierte en T3 reversa.

Combinación de terapia con T3 y T4: no es la terapia de elección bajo la premisa de que en individuos sanos 80% de la T3 circulante proviene de la conversión periférica de la T4 secretada por la glándula, por lo que al administrar levotiroxina solamente la conversión periférica a T3 se ajusta de acuerdo con las necesidades de cada tejido en particular; sin embargo, alrededor de 25-32% de los pacientes con hipotiroidismo requieren concentraciones suprafisiológicas de T4 para normalizar la concentración de TSH, posiblemente para compensar la ausencia de T3 secretada por la glándula tiroidea. Quizá por eso en unos estudios se ha evidenciado que algunos pacientes refieren mayor bienestar con la combinación de estas hormonas. A pesar de estos hallazgos, la combinación de T3 con T4 no ha mostrado ventajas clínicas claras en relación con el tratamiento convencional con levotiroxina sola.⁵³

La T3 tiene la característica de unirse 10 veces más al receptor nuclear, pero con vida media corta, aproximadamente de un día.⁵⁴

Monitoreo

Se recomienda realizar la evaluación bioquímica a las 4-6 semanas de haber iniciado el tratamiento, con determinación de concentraciones de TSH. Después de alcanzar la meta de TSH (valores entre 0.4 a 4 mU/L, algunos autores prefieren mantener TSH entre 0.4 to 2.0 mIU/L particularmente en jóvenes) se requiere la evaluación anual con TSH y T4L. En pacientes que introduzcan la ingestión de algún fármaco que interfiera con la absorción de T4 deben ajustarse los requerimientos de levotiroxina.¹ En los pacientes con hipotiroidismo central el seguimiento es con determinación de T4 libre, la cual debe mantenerse en la mitad del rango normal.

Durante el embarazo deben evaluarse 2-3 semanas después de haber ajustado la dosis con metas de TSH entre 0.4-2 mU/L y T4L en el tercio superior normal.

Efectos adversos de T4

En pacientes con concentraciones de TSH menores a 0.4 μ U/L aumenta el riesgo de osteoporosis y fibrilación auricular. En el estudio Framingham las concentraciones de TSH menores de 0.1 μ U/L incrementaron tres veces el riesgo de fibrilación auricular en pacientes mayores de 60 años. En mujeres mayores de 65 años aumenta el riesgo de fractura vertebral y de cadera.

En pacientes con hipotiroidismo subclínico el tratamiento es controversial, existe fuerte evidencia para tratar a los pacientes con TSH mayor a 10 μ IU/L en repetidas determinaciones en pacientes con signos y síntomas asociados a hipotiroidismo, pacientes con historia familiar de enfermedades tiroideas, embarazo, tabaquismo o pacientes con hiperlipidemia.

Mortalidad en hipotiroidismo

El hipotiroidismo tiene un vínculo estrecho con factores de riesgo cardiovascular, como: hipertensión, dislipidemia, inflamación sistémica y resistencia a la insulina.⁵⁵ Sin embargo, no todo ha sido corroborado.²⁴ La mortalidad en pacientes con hipotiroidismo se encuentra incrementada con una razón de riesgo de 1.21 (95% intervalo de confianza 0.86, 1.69) por causas circulatorias y 1.25 (intervalo de confianza 1.03, 1.53) para todas las causas de mortalidad.²⁴ La detección oportuna con tratamiento adecuado puede prevenir la aparición de enfermedad cardiovascular fatal.⁵⁶

Coma mixedematoso: el coma mixedematoso representa la forma más grave del hipotiroidismo, con mortalidad de 50 a 60%.²⁷ Lo común es que se manifieste en invierno precipitado por: hipotermia, accidentes cerebro o cardiovasculares, fármacos que deprimen el sistema nervioso central, entre otros. El diagnóstico es eminentemente clínico. Es común que aparezca con hipotermia en pacientes con estupor, confusión o coma y hallazgos clínicos de hipotiroidismo. Estas características asociadas en un individuo sugieren fuertemente coma mixedematoso. El tratamiento incluye soporte ventilatorio, tratamiento de la hipotermia (requiere tratamiento con hormonas tiroideas, el calentamiento externo predispone a hipotensión por vasodilatación), restitución de volumen y administración

de glucocorticoides, debido a que puede coexistir insuficiencia renal primaria o secundaria pero, también, porque el tratamiento con hormonas tiroideas puede acelerar la eliminación de cortisol y precipitar insuficiencia suprarrenal. Debe tratarse también la causa desencadenante.^{1,27}

El tratamiento con glucocorticoides a dosis de estrés (100 mg c/8 h) por 24-48 h se administra antes de la primera dosis de hormonas tiroideas, T4 tiene la desventaja de que existe baja conversión periférica de T4 a T3 por deterioro de la función de la desyodinasas tipo 1 y 2 pero es el tratamiento estándar, dosis inicial de 300-600 μ g por vía intravenosa con dosis de mantenimiento de 50-100 μ g al día; con este régimen se obtienen valores de T4 en rango normal a las 24 h. T3 no requiere conversión periférica, atraviesa la barrera hematoencefálica pero tiene la desventaja de tener amplia variación en sus niveles séricos; no es recomendable en pacientes con enfermedad aterosclerosa coronaria. La dosis es de 10-20 μ g intravenosa cada 4 h en el primer día con disminución gradual en los siguientes dos días y posterior administración oral de T3 o T4.²⁷

CONCLUSIÓN

El hipotiroidismo es una enfermedad crónica multisistémica de presentación gradual con síntomas inespecíficos. El diagnóstico temprano contribuye a disminuir la mortalidad por alteraciones circulatorias y cardiovasculares y evita la progresión a la forma más grave del hipotiroidismo, que es el coma mixedematoso, que tiene elevada mortalidad. El tratamiento es de por vida y el pronóstico es satisfactorio al establecer la dosis eficaz para mantener las concentraciones de TSH y hormonas tiroideas en parámetros normales.

REFERENCIAS

1. Madhuri D, Yasser HO, Burman K. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:595-615.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
3. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, y col. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Publica Mex* 2004;46:141-148.
4. Lania A, Persani L, Beck P. Precoz central hypothyroidism. *Pituitary* 2008;11:181-186.

5. Nagaya T, Seo H. Molecular basis of resistance to thyroid hormone (RTH). *Endocr J* 1998;45:709-718.
6. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician* 2006;73:1769-1776.
7. Figueroa-Vega N, Alfonso-Perez M, Francisco Sanchez-Madrid JB, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:953-962.
8. Driessche VD, Van Gaal EL, Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *The Netherlands Journal of Medicine* 2009;67:376-387.
9. Majeron BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II. *Am Fam Physician* 2007;75:667-670.
10. WHO 2004 Iodine status worldwide. Geneva: WHO.
11. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N. Hypothyroidism and iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3122-3127.
12. Aleksic Z, Aleksic A, Mitov V, Jovic M, Zdravkovic D. Amiodaron treatment and thyroid autoimmunity markers. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* 2008;11:105-109.
13. Batcher EL, Tang Ch, Singh BN. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Medicine* 2007;120:880-885.
14. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2007;36:1051-1066.
15. Naya B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:617-656.
16. Nawaf Al-Dajani, Wootton SH. Cervical lymphadenitis, suppurative parotitis, thyroiditis, and infected cysts. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:523-541.
17. Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *European journal of endocrinology-European Federation of Endocrine Societies* 2009;161:243-250.
18. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:657-672.
19. Burman KD, McKinley-Grant L. Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clin Dermatol* 2006;24:247-255.
20. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid* 2007;17:625-630.
21. Kileinikov DV, Makusheva MV, Volkov VS. Pathogenesis of arterial hypertension in patients with primary hypothyroidism. *Klinicheskaia meditsina* 2009;87:30-32.
22. Drobnik J, Ciosek DS, et al. Experimental hypothyroidism increases content of collagen and glycosaminoglycans in the heart. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:57-62.
23. Orzechowska-Pawilojc A, Sworzczak K, Lewczuk A, Babinska A. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment. *Endocrine J* 2007;53:471-476.
24. Volzke H, Schwahn C, Wallaschowski H, Dorr M. The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2421-2429.
25. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2998-3007.
26. Soo-Kyung KIM, Se-Hwa KIM, Kyung-Sun PARK, Seok-Won P, Yong-Wook CHO. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. *Endocrin J* 2009;56:753-758.
27. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:687-698.
28. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:483-495.
29. Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *WJ Gastroenterol* 2009;21:2834-2838.
30. JS J, Chae HS, Cho YS, Kim HK, et al. Myxedema ascites: case report and literature review. *J Korean Med Sci* 2006;21:761-764.
31. Burmeister LA, Ganguli M, Dodge HH, et al. Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory. *Thyroid* 2001;11:1177-1185.
32. Hall C, Batch J, Jones C. Increased serum creatinine associated with severe primary hypothyroidism. *J Paediatr Child Health* 1996;32:73-74.
33. Elgadi A, Verbovszki M, Marcus C, Berg UB. Long-term effects of primary hypothyroidism on renal function in children. *J Pediatr* 2008;152:860-864.
34. Pearce EN, Wilson WP, et al. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:888-894.
35. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006;91:4930-4937.
36. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009;160:785-790.
37. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1999;50:655-659.
38. Krassas GE, Papadopoulou F, Tziomalos K, et al. Hypothyroidism has an adverse effect on human spermatogenesis: a prospective, controlled. *Thyroid* 2008;18:1255-1259.
39. Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. *Polish J Endocrinol* 2009;60: 380-388.
40. Wexler JA, Sharretts J. Thyroid and bone. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2007;36:673-705.
41. Parker KM, Shebert RD, Levey AG. Hypothyroidism presenting as muscle stiffness and pseudohypertrophy: Hoffmann syndrome. *American J Med* 2009;70:891-894.
42. Emerson Ch. Circulating thyroid stimulating hormones: why, when, and what to measure. *Thyroid* 2009;19:1-4.
43. Surks M, Ortiz E, Daniels G, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-238.
44. Demers L, Spencer C. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126.
45. Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:579-594.
46. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endoc Metab Clin North Am* 2001;30:245-64.
47. Steele B, Wang E, Klee G, et al. Analytic bias of thyroid function tests: analysis of a College of American Pathologists fresh

- frozen serum pool by 3900 clinical laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:310-317.
48. Steele B, Wang E, Palmer-Toy D, et al. Total long-term within-laboratory precision of cortisol, ferritin, thyroxine, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone assays based on a college of American pathologists fresh frozen serum study: do available methods meet medical needs for precision? *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:318-322.
 49. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al Subclinical thyroid disease: Scientific Review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-238.
 50. Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin* 2006;22:57-86.
 51. Martin IS, Eduardo O, Gilbert H, et al. Subclinical thyroid disease. *JAMA* 2004;291:228-238.
 52. Wartofsky L. Combined levotriiodothyronine and levothyroxine therapy for hypothyroidism: are we a step closer to the magic formula? *Thyroid* 2004;14:247-248
 53. Neale DM, Chung Cootauco A, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Perinatol* 2007;34:543-557.
 54. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005;52:89-94.
 55. Flynn RW, Macdonald TM, Jung RT, Morris AD, Leese GP. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2159-2164.

Tratamiento de la eyaculación precoz. Punto de vista del internista

Jorge Aldrete Velasco,* Manuel Ramón Janeiro Sarabia,** Sol del Mar Aldrete Audiffred***

RESUMEN

El trastorno sexual masculino más común es la eyaculación precoz, con prevalencias que varían de 24 a 31%. El *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM-IV-TR])* la define como una eyaculación persistente o recurrente que resulta de una estimulación sexual mínima y que sucede antes, durante o poco tiempo después de la penetración, y ocasiona un malestar significativo. También se ha sugerido entenderla con la definición del tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal. Al momento de hacer el diagnóstico es importante realizar una historia médica y una exploración física detalladas para descartar trastornos sistémicos (neurológicos, endocrinos, cardiovasculares, etc.). Entre el amplio rango de medicamentos con los que se cuenta en la actualidad para tratar la eyaculación precoz, los de elección son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, por su importante efecto de prolongación del tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal y por sus pocos efectos adversos. En un estudio realizado recientemente en la Ciudad de México se observó que en dosis de 15 y 20 mg administradas en un lapso de 12 semanas, la paroxetina es efectiva y segura para tratar la eyaculación precoz; existen diferencias significativas en el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal y en el índice de eyaculación prematura en relación con el placebo. Estos resultados deben verse como un aliciente para seguir investigando en México la eyaculación precoz y para resolver las interrogantes que aún quedan.

Palabras clave: eyaculación precoz, paroxetina, disfunción sexual, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

ABSTRACT

Premature ejaculation (PE) is the most common male sexual disorder, with prevalence rates ranging from 24 to 31%. The *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* defines PE as a persistent and recurrent ejaculation with minimal sexual stimulation before, on, or shortly after penetration, causing a marked distress. Nonetheless, the timing of intravaginal ejaculatory latency time (IELT) has been suggested for its definition. At the moment of making the diagnosis it is important to elaborate a complete medical history and physical examination in order to rule out systemic diseases (neurological, endocrine, cardiovascular, etc). Nowadays, we have an ample range of pharmacological therapy, being the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) the preferred treatment due to their significant effect in the prolongation of the IELT and their few adverse reactions. In a recent clinical trial conducted in Mexico city, paroxetine at daily doses of 15 and 20 mg, was found to be effective and safe for the treatment of PE; observing significant statistical differences in the IELT and PE index compared with placebo. These results should be use as an incentive to continue the conduction of clinical trials in Mexico and solve the questions that still remain.

Key words: premature ejaculation, paroxetine, sexual dysfunction, selective serotonin reuptake inhibitors.

* Médico internista colegiado, ex Secretario de Actividades Científicas del Colegio de Medicina Interna (2007-2008).

** Profesor adjunto de Geriátría, módulo de Urología, Universidad Anáhuac. Adscrito al servicio de Urología del Hospital Español de México, México, DF.

*** Residente de Medicina Interna, Emory University School of Medicine, Atlanta, EUA.

Correspondencia: Dr. Jorge Aldrete V. Patriotismo 359, colonia San Pedro de los Pinos, México 03800, DF. Correo electrónico: paracelsus_dirección@hotmail.com

Recibido: 17 de junio de 2010. Aceptado: Julio, 2010.
Este artículo debe citarse como: Aldrete-Velasco J, Janeiro-Sarabia MR, Aldrete-Audiffred SM. Tratamiento de la eyaculación precoz. Punto de vista del internista. Med Int Mex 2010; 26(5):485-491.

www.nietoeditores.com.mx

En cuanto estuvieron disponibles, desde la década de 1990, las sustancias inhibitoras de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) para tratar la disfunción eréctil, los varones han mostrado un cambio de actitud para aceptar y discutir los problemas inherentes a la salud sexual, sobre todo, los relacionados con la eyaculación precoz y la disfunción eréctil. Sin embargo, a pesar de que la eyaculación precoz es el trastorno sexual masculino más común (la relación entre la eyaculación precoz y la disfunción eréctil es de 3:1)¹ y a pesar de que su tratamiento logra tasas de efectividad similares a las de la disfunción eréctil (75%),² muchos pacientes aún evitan discutir sobre su trastorno.

La eyaculación precoz es definida en el DSM-IV-TR³ (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) como una eyaculación persistente o recurrente que resulta de una estimulación sexual mínima y que sucede antes de que la persona desee que ocurra –antes, durante o poco tiempo después de la penetración–, lo que ocasiona un malestar significativo o dificultades en las relaciones interpersonales. La Asociación Americana de Urología la define en forma muy similar: “La eyaculación que ocurre antes de lo deseado, antes o poco tiempo después de la penetración, y que genera malestar en la pareja”.⁴

Recientemente, la Sociedad Internacional de Medicina Sexual⁵ redefinió el concepto de eyaculación precoz al incluir el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal, que es el tiempo que transcurre desde la penetración hasta la eyaculación; por tanto, ahora interpreta a la eyaculación precoz como la eyaculación que ocurre, siempre o casi siempre, antes de la penetración o al minuto de ésta y como la incapacidad para retrasar la eyaculación en todas o casi todas las penetraciones vaginales. La eyaculación precoz conlleva consecuencias personales negativas, como: estrés, frustración o evitación de la intimidad sexual. Sin embargo, en Estados Unidos un estudio observacional mostró que la media de tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal en varones con eyaculación precoz fue de tres minutos (mediana = 1.8 min) y que la media en varones sin eyaculación precoz fue de más de nueve minutos (mediana = 7.3 min), lo que es una considerable diferencia entre ambos grupos.⁶

Para hacer el diagnóstico se recomienda tomar en cuenta –de las diversas definiciones y conceptos existentes– la latencia eyaculatoria, el grado de control voluntario, el malestar o dificultad personal y la exclusión de enfermedades que pudieran ocasionar los síntomas.⁷

En hombres de 18 a 59 años la prevalencia de eyaculación precoz, según la Encuesta Nacional de Salud y Vida de Estados Unidos,⁸ es de 30%. En Alemania e Italia se observa una prevalencia que varía de 23.4 a 25.6%.⁹

Después de estas estadísticas, la pregunta obligada es ¿qué se ha observado en México? En el Departamento de Psicología del Instituto Nacional de Perinatología se estudiaron, en 2005, 363 varones (media de edad = 32 años) y se encontró que el segundo trastorno sexual más común en ellos era la eyaculación precoz, con una frecuencia de 16.5%.¹⁰ No obstante, una encuesta internacional realizada

en 2004,¹ mostró que la prevalencia de eyaculación precoz en nuestra región fue de 28.2% (24.6-31.8), mucho mayor que la disfunción eréctil observada, que fue de 13.7%.

Cuando los pacientes acuden a consulta, la primera no es por eyaculación precoz, a pesar de la frecuencia con que ocurre ésta. Por tanto, el diagnóstico no puede establecerse, a menos que el historial sexual del paciente se indague de manera directa. Por eso, durante la práctica clínica cotidiana la evaluación de los pacientes debe orientarse a indagar, como rutina, el historial sexual de ellos.¹¹ Dicho historial puede indagarse mediante aparatos y sistemas (aparato genitourinario o relaciones y conductas) y mediante esta pregunta inicial: “¿Está satisfecho con sus relaciones sexuales actuales?” En el Cuadro 1 se sugieren algunas preguntas para realizar la evaluación inicial de los pacientes.

Un historial médico y sexual detallado y una exploración física completa son los pasos más importantes para establecer el diagnóstico diferencial de disfunción sexual.

Cuadro 1. Interrogatorio dirigido ante la sospecha de eyaculación precoz (información que debe obtenerse del paciente que padece eyaculación precoz)*

Fecha de inicio:

Primaria (de toda la vida, desde que inició la actividad sexual).
Secundaria (adquirida después de un periodo de actividad sexual normal).

Factores precipitantes:

Educación sexual deficiente.
Sentimientos de culpa debido a la masturbación.
Inhibiciones culturales o religiosas.

¿Qué tan seguido ocurre la eyaculación precoz?

Siempre/la mayoría de la veces/algunas veces.

¿Qué tan seguido tiene relaciones sexuales?

Tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal. Estimación del tiempo en segundos o minutos.

En usted, ¿qué efecto produce la eyaculación precoz?

Estrés o evita la actividad sexual.
Problemas en su relación de pareja.
Satisfacción sexual.
Calidad de vida.

En su pareja, ¿qué efecto produce la eyaculación precoz?

* Adaptado de Palmer NR, Stuckey BG. Premature ejaculation: a clinical update. *Med J Aust* 2008;188:662-666.

ETIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Trastornos relacionados con más frecuencia con la eyaculación precoz¹²

- **Psicológicos.** Una alteración debida a causas psicógenas aparece habitualmente en forma súbita. Asimismo, el inicio agudo de la disfunción puede ser el resultado de comenzar a tratarse con determinado fármaco, o bien, puede deberse a una intervención quirúrgica pélvica o a un traumatismo. La disfunción sexual debida a trastornos sistémicos suele ser un problema gradual y progresivo y refleja la duración de la enfermedad subyacente. En los ancianos los factores culturales, étnicos y socioeconómicos influyen en sus actitudes y conductas sexuales.
- **Neurológicos.** Las lesiones neurológicas centrales (enfermedad de Parkinson, eventos vasculares cerebrales, esclerosis múltiple, traumatismos, tumores y operaciones encefálicas) y las lesiones neurológicas periféricas (neuropatía sensitiva, diabetes mellitus, alcoholismo y deficiencia de vitamina B) pueden producir alteraciones sexuales.

Trastornos endocrinos o metabólicos

- **Diabetes mellitus.** La diabetes es la enfermedad endocrina más relacionada con la disfunción sexual, debida a factores vasculares, neurogénicos, psicológicos o a una combinación de éstos más que a una alteración hormonal por sí misma.
- **Dislipidemia.**
- **Hipogonadismo.** La testosterona desempeña una función importante en la libido del varón y de la mujer. Los pacientes jóvenes con diagnóstico de hipogonadismo deben ser evaluados para establecer la causa.
- **Hipertiroidismo o hipotiroidismo.**
- **Hiperprolactinemia.** Además de los prolactinomas, las enfermedades hepáticas, la insuficiencia renal y algunos fármacos pueden causar hiperprolactinemia secundaria.
- **Hiperestrogenemia.** La hiperestrogenemia suele ser secundaria a obesidad, con incremento de la aromatización periférica —en el tejido adiposo— de testosterona a estradiol.
- **Síndrome de Cushing o enfermedad de Addison.**

Trastornos cardiovasculares

- Cardiopatía, hipertensión arterial y disfunción endotelial.

Trastornos vasculares del pene

- Falla del llenado arterial, fuga venosa, traumatismo, historia de priapismo (isquemia) y fenómeno de Reynaud del pene.

Medicación

Los fármacos que modifican los mecanismos hormonales, monoaminérgicos, adrenérgicos y colinérgicos se asocian con disminución del deseo sexual, de la erección o de la eyaculación. En general, los medicamentos que ejercen efectos estimulantes son los que potencian la acción de la dopamina o que antagonizan a la serotonina; en contraste, los medicamentos que interfieren con las funciones sexuales son los que disminuyen la actividad dopaminérgica o que refuerzan la acción serotoninérgica.

- **Antihipertensivos.** Diuréticos (tiazidas y espironolactona).
- **Inhibidores de la 5-alfa reductasa.**
- **Antidepresivos.** Los antidepresivos (tricíclicos, tetracíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina e inhibidores de la MAO) pueden disminuir la libido, originar disfunción eréctil e inhibir la eyaculación.
- **Antipsicóticos (neurolepticos).** La disfunción eréctil y la alteración de la eyaculación son características de los neurolepticos con actividad anticolinérgica y adrenérgica-alfa (disfunción eréctil o ausencia de emisión), y que pueden asociarse con priapismo.
- **Ansiolíticos.**
- **Antiandrógenos, agonistas LH-GnRH y estrógenos.** El tratamiento del cáncer de próstata aumenta la prevalencia de los problemas sexuales.
- **Antinflamatorios no esteroides.** Inhiben la síntesis de prostaglandinas (que contribuyen al tono del músculo liso de los cuerpos cavernosos).
- **Anticonvulsivos.** Estos agentes incrementan la inducción de las enzimas hepáticas, lo que conlleva aumento del metabolismo de los andrógenos.

- Antimicóticos: ketoconazol, itraconazol, fluconazol (a través del mismo mecanismo de los anticonvulsivos).
- Antineoplásicos. Pueden producir pérdida progresiva de la libido, neuropatía periférica, disfunción eréctil y azoospermia.
- Bloqueadores de los receptores H₂ (ranitidina y famotidina).
- Metoclopramida.
- Digoxina.

Drogas

- Tabaco, alcohol, opiáceos, heroína y marihuana.

Trastornos sistémicos

- Insuficiencia renal crónica. En pacientes con este padecimiento influyen múltiples factores, como los niveles disminuidos de la testosterona, concentraciones elevadas de prolactina, neuropatía autonómica y neuropatía somática, insuficiencia vascular, polifarmacia, empeoramiento de la enfermedad primaria y estrés.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La disnea se agrava a menudo durante la relación sexual de los pacientes con esta enfermedad.
- Cirrosis. En pacientes con esta afección también se observan múltiples factores, como feminización, hipogonadismo e hipotiroidismo.

Causas varias

- Intervención quirúrgica. En ocasiones puede producirse una disfunción sexual después de una intervención quirúrgica prostática por enfermedad benigna. También puede haber, después de una resección transuretral de próstata, eyaculación retrógrada hasta en 80% de los pacientes. Además, la prostatectomía radical y la amputación abdominoperineal frecuentemente ocasionan alteraciones sexuales.
- La simpatectomía bilateral en L-2 y la linfadenectomía retroperitoneal bilateral alta causan un porcentaje alto de fallas de emisión.
- Radiación en la pelvis. La mayoría de los varones experimenta una disminución en la frecuencia y en la calidad de la relación sexual.
- Traumatismo en la pelvis. Las lesiones traumáticas pueden causar disfunción eréctil por afectación de la

irrigación arterial (aorta, iliaca común, iliaca interna o pudenda interna). Una lesión directa en los nervios cavernosos o pudendos, ocasionada por traumatismo, puede interrumpir la vía neural.

- Enfermedad de Peyronie. Puede producirse incurvación y dolor del pene durante la erección.

TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico y descartado un trastorno sistémico, se procede a determinar el tratamiento debido a que el rango de tratamientos disponibles es bastante amplio; por eso, en la actualidad se dispone de diversas sustancias para tratar la eyaculación precoz, como anestésicos tópicos (lidocaína con pilocarpina), antidepressivos tricíclicos (clomipramina), inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (fluoxetina, Hemihidrato del clorhidrato de paroxetina, sertralina) e inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil). A pesar de que la Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado ninguno de estos tratamientos para tratar la eyaculación precoz, su administración es respaldada por varios ensayos clínicos.¹³

La eyaculación precoz puede tratarse con el método de dejar de estimular el pene, cuando perciba la proximidad del orgasmo, o con el método de comprimir el glande, cuando esté a punto de eyacular. La sensibilidad de la mucosa glanulofrenicular se reduce si se coloca un condón en el pene o si se aplica localmente un anestésico tópico de lidocaína, en forma de crema, gel o aerosol. Estos tratamientos son los más antiguos y aún son los más ampliamente utilizados.¹⁴

En años recientes se ha sugerido que se administren inhibidores de la fosfodiesterasa (vardenafil, tadalafil o sildenafil) para tratar la eyaculación precoz. Sin embargo, después de que se analizaron 14 estudios realizados entre 2001 y 2006, sólo uno de los medicamentos cumplía con todos los criterios de la medicina basada en evidencias. Por tanto, respecto al uso efectivo de estas sustancias para tratar la eyaculación precoz no hay certidumbre, a menos que el paciente padezca de manera concomitante una disfunción eréctil.¹⁵

La dapoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina de vida media corta que en estudios iniciales retrasó poco la eyaculación; no obstante, evidenció un efecto benéfico en el control de la misma y en la satisfacción. Sin embargo, los estudios realizados no cuentan con

el análisis estadístico apropiado para medir el retraso de la eyaculación; en ellos tampoco se midieron de manera apropiada las reacciones adversas,¹⁶ entre las cuales hubo náusea, cefalea, diarrea, mareo y síncope.

En la actualidad, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son el tratamiento de elección para la eyaculación precoz. Un estudio realizado por Waldinger y col.,¹⁷ en 2004, mostró en orden descendiente de eficacia (expresado por el incremento de la media geométrica del tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal) lo siguiente: paroxetina (media de tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal: 8.8; intervalo de confianza 95%: 5.9-13.2), clomipramina (4.6; IC 95%: 3.0-7.4), sertralina (4.1; IC 95%: 2.6-7.0) y fluoxetina (3.9; IC 95%: 3.0-5.4).

No obstante los grandes avances hechos en el terreno de la eyaculación precoz, aún existen muchas interrogantes por contestar, y el hecho de que todavía haya inconsistencias no favorece los estudios realizados a este respecto:

- No se han establecido estándares para estudiar la eyaculación precoz (se utilizan definiciones, criterios de inclusión y parámetros de evaluación diferentes).
- Existe una falta de acuerdo para cuantificar los estímulos que el paciente recibe para poder llegar a excitarse.
- Hay inconsistencia e imprecisión en la forma de medir el tiempo de la eyaculación; por ejemplo, si el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal es cuantificado al momento por la pareja sexual o si es cuantificado de manera retrospectiva.

Mientras no exista uniformidad respecto a estos factores, es imposible hacer un metanálisis de los estudios publicados. Por tanto, en nuestra población, ¿qué criterio se utilizaría para diagnosticar la eyaculación precoz? ¿Cómo valorar la severidad y el efecto de la eyaculación precoz? En nuestra población, ¿cómo puede saberse si los tratamientos actuales son eficaces? ¿Cómo valorar la respuesta al tratamiento?

Recientemente se publicó un artículo que puede dar respuestas a algunas de estas interrogantes. Se trata de un trabajo que estudió la efectividad y la seguridad de la paroxetina (en dosis de 15 y 20 mg) en la población mexicana con eyaculación precoz.¹⁸ Es un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se valoraron —por 12 semanas y en dos sitios de la Ciudad de México— tres grupos de tratamientos: placebo, paroxetina 15 mg y paroxetina 20 mg. La población de

estudio consistió en varones de 20 a 70 años de edad que tuvieran una relación estable con una mujer. Para el diagnóstico se utilizaron los criterios que estableció el DSM-IV-TR y que previamente fueron mencionados. Además, los pacientes debían tener —en al menos 75% de los encuentros sexuales— un tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal menor a los tres minutos. La referencia de corte de tres minutos se estableció porque con este lapso se incluía de 57 a 68% de la población con diagnóstico clínico de eyaculación precoz. Así se amplió el rango de pacientes y esto permitió ofrecer tratamiento a los que lo requerían y a los que tenían ya repercusiones en su desempeño y en sus relaciones interpersonales. Se tomó el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal basal y final, se transformaron logarítmicamente los valores finales y se expresaron como la media geométrica, para así poder compararlos con los resultados que se obtuvieron en otros estudios clínicos.

Se utilizó paroxetina y no otro inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, quizá porque en algunos estudios se ha observado mayor efecto en el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal, con incremento en la media geométrica del tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal de hasta 8.8 y con un IC de 5.9-13.2.¹⁹ En cuanto a la administración de un tratamiento continuo en vez de una dosis única previa al encuentro sexual, se decidió por el tratamiento continuo porque pocos estudios han mostrado un retraso significativo de la eyaculación cuando la dosis se administra de tres a cinco horas antes del encuentro sexual.¹⁷ En un estudio similar, realizado por Waldinger y col., se mostró que 81% de los pacientes en tratamiento prefieren la ingestión diaria porque son más espontáneos en el acto sexual.²⁰

Se tomó en cuenta el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal (medido con reloj y por pareja al momento de la relación sexual) y posteriormente se hizo un subanálisis de los pacientes con tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal menor a 2 minutos y con tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal menor a 1 minuto. Como determinaciones secundarias, se tomaron en cuenta los tres aspectos del índice de eyaculación precoz (satisfacción sexual, control sobre la eyaculación y estrés secundario a la eyaculación precoz) y el índice internacional de función eréctil.

En el estudio se distribuyó de manera aleatoria a 134 pacientes: 44 en el grupo placebo, 46 en el grupo de 15

mg de paroxetina y 44 en el grupo de 20 mg de paroxetina. Las características basales de los pacientes fueron similares, a excepción de la edad; los pacientes con más años quedaron en el grupo de 20 mg. Hasta 50% de los individuos padecían eyaculación precoz primaria y el resto la adquirieron, y en los tres grupos la distribución de individuos fue muy similar.

Respecto a las distintas variantes de eyaculación precoz—como la primaria, la adquirida, la variable natural y la disfunción eyaculatoria prematura—, sólo las dos primeras se consideran patológicas. Como la variable natural representa una variación normal de la actividad sexual, no se considera una alteración, porque ocurre de manera irregular e inconsistente y porque la mayor parte de las veces el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal es normal. La disfunción eyaculatoria prematura se observa en varones que suponen una eyaculación precoz pero que tienen tiempos de latencia eyaculatoria intravaginal normales o, incluso, prolongados; dicha disfunción suele relacionarse con problemas psicológicos o de pareja. Tales varones se distinguen por tener una prevalencia más elevada y un tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal normal; por tanto, como requieren un tratamiento diferente (psicoterapia), deben excluirse de este tipo de estudios.²¹ Esto subraya el criterio de inclusión de este estudio: pacientes con tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal menor a tres minutos.

Los resultados de este estudio en población mexicana confirman lo que se menciona en la bibliografía. La mejora de la media aritmética del tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal con 20 mg de paroxetina fue de 7.31, lo que resultó significativo, aun cuando se valorara en pacientes con tiempos de latencia eyaculatoria intravaginal menor a 2 minutos y menor a 1 minuto. Esto sugiere que los resultados de los varones mexicanos son similares a los de los varones de otros países.

Respecto al grupo de tratamiento de 15 mg de paroxetina, la diferencia observada—en relación con el grupo placebo—también fue significativa pero en menor grado y la mejoría de la media aritmética fue de 3.48, que son valores similares a los que se obtienen cuando se administran otras sustancias (sertralina o fluoxetina) en el tratamiento de la eyaculación precoz. Asimismo, la media de tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal obtenida en los tres grupos fue significativamente diferente: 160.1 ± 151.8 para el grupo placebo, 277.1 ± 241.0 para el grupo de 15

mg de paroxetina y 586.6 ± 441.8 para el grupo de 20 mg de paroxetina.

Respecto a lo observado en el índice de eyaculación precoz, los dos primeros valores de esta escala (satisfacción sexual y control sobre la eyaculación) mejoraron con ambas dosis de paroxetina. Sin embargo, el estrés por desempeño sexual sólo mejoró de manera importante con la dosis de 20 mg de paroxetina.

Por último, respecto a la seguridad y a las reacciones adversas, el perfil observado fue similar a lo publicado previamente. Los eventos adversos más frecuentemente informados fueron diarrea y xerostomía. Otros efectos adversos no tuvieron diferencia estadística significativa cuando se compararon con el grupo placebo. De los cuatro pacientes que se excluyeron del estudio por efectos adversos, tres eran del grupo placebo y sólo uno era del grupo de 20 mg de paroxetina. La frecuencia menor de eventos adversos serios, como la disminución de la libido y la disfunción eréctil, puede atribuirse a que en este tipo de ensayos clínicos las dosis prescritas son inferiores a las usadas en pacientes con depresión.

CONCLUSIONES

La eyaculación precoz es un problema común. Para su evaluación y manejo se requiere que el paciente y su pareja participen. El principal objetivo del tratamiento es que el varón recupere el control sobre su eyaculación, para que haya relaciones sexuales más satisfactorias para él y para su pareja. Hasta el momento, el tratamiento más efectivo y mejor tolerado es el farmacológico, que consiste en dar—en pequeñas dosis y de manera continua—ciertos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Si se opta por el tratamiento farmacológico, es importante explicarle al paciente en cuánto tiempo hará efecto el medicamento y cuáles son las posibles reacciones adversas.

La importancia de este estudio radica en que demuestra la efectividad y la seguridad de la paroxetina para tratar la eyaculación precoz de la población mexicana; en este estudio relativamente grande (174 sujetos incluidos inicialmente) las diferencias encontradas respecto al grupo placebo fueron estadísticamente significativas y similares a las de la bibliografía mundial. Al mismo tiempo, este estudio demuestra la efectividad de dosis inferiores a las previamente valoradas en la bibliografía (para paroxetina de 15 mg) y pondera la posibilidad de administrar estas

dosis en pacientes que deban tener menos efectos adversos y que no requieran incrementar en forma importante el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal. Los resultados obtenidos deben ser un aliciente para continuar investigando la eyaculación precoz en México y para resolver las interrogantes que aún quedan.

REFERENCIAS

1. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005;17:39-57.
2. Palmer NR, Stuckey BG. Premature ejaculation: a clinical update. *Med J Aust* 2008;188:662-666.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington: APA, 2000.
4. Guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation (reviewed in 2008). American Urological Association (http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/pme/pme_2004.pdf).
5. International Society for Sexual Medicine. ISSM definition of premature ejaculation (<http://www.issm.info/prod/system/main/index.asp> [accessed Mar 2008]).
6. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005;2:358-367.
7. Sadovsky R, Althof S. Men's sexual issues. *Clin Fam Pract* 2004;6:863-915.
8. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-544.
9. Rosen RC, Porst H, Montorsi F. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: a multi-national survey. *J Sex Med* 2004;1(Suppl 1):57.
10. Sánchez BC, Carreño MJ, Martínez S, Gómez ME. Disfunciones sexuales femeninas y masculinas: comparación de género en una muestra de la Ciudad de México. *Rev Sal Ment* 2005;28:74-80.
11. Payne RE, Sadovsky R. Identifying and treating premature ejaculation: importance of the sexual history. *Cleve Clin J Med* 2007;74(Suppl 3):S47-S53.
12. Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocrine Reviews* 2001;22:342-388.
13. Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 1998;159:425-427.
14. Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1995;154:1360-1361.
15. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int* 2006;98:259-272.
16. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006;368:929-937.
17. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2004;16:369-381.
18. Rubio-Aurioles E, Jaspersen-Gastelum J, Berber A, López LM y col. Hemihidrato del clorhidrato de paroxetina para eyaculación precoz en la población mexicana: un ensayo prospectivo, multicéntrico y paralelo, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego para estudiar la eficacia y seguridad de dosis diarias de 15 y 20 mg de hemihidrato del clorhidrato de paroxetina en el tratamiento de la eyaculación precoz de diferentes tipos. *Rev Mex Urología* 2010;70(Supl 1):1-17.
19. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67:547-568.
20. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. The majority of men with life long premature ejaculation prefer daily drug treatment: an observation study in a consecutive group of Dutch men. *J Sex Med* 2007;4:1028-1037.
21. Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am* 2007;34(4):591-599.

Victoria ¿“pírrico-terapéutica”?

Eduardo David Poletti,* Rocío Muñoz-Sandoval**

RESUMEN

La práctica clínica tiene implícito el ejercicio autocrítico de conocer nuestras limitaciones, tratando de evitar como fuente permanente de error, la ambigüedad de la información. La victoria pírrico-terapéutica hace referencia a que diversos procedimientos que intentan ayudar a los pacientes, implican esfuerzos ilimitados y la consecución final es poca. Un modelo médico para esta frecuente reflexión es el vitiligo, ya que algunos de los enfermos, aún mejorando en su estado anímico, muestran después de un tiempo considerable, el limitado beneficio de numerosos y variados tipos de tratamientos que se emplearon.

Palabras clave: pírrico, victoria pírrica, vitiligo.

ABSTRACT

Clinical practice implies a constant exercise to self-criticize our own limitations, trying to avoid the ambiguity of information. Therapeutic-pyrrhic victory refers to the cases when helping the patients imply limitless efforts and the final result is modest. A frequent medical scenario that evokes this reflection is vitiligo. Even if showing improvement in their mental state, some vitiligo patients display slight benefits after numerous and varied treatments have been applied.

Key words: *Pirro, Pyrrhic victory, vitiligo.*

Lo pírrico (Pirro, rey de Epiro) hace alusión a un triunfo o una victoria obtenidos con más daño del vencedor que del vencido. Es aquél que se ha conseguido con mucho trabajo y el logro es ínfimo, con margen muy pequeño.¹ Se puede concluir que ese triunfo es de poco valor o insuficiente, especialmente en proporción al esfuerzo realizado.²

La historia

En la literatura se cita que había una danza “pírrica” practicada en la Grecia antigua, en la cual se imitaba un combate. Diversas escrituras dan cuenta, también, de que Pirro era un general griego sumamente exitoso, que a veces regresaba triunfante de algunas de sus más épicas batallas.³ Era visionario e intentó en repetidas ocasiones unificar toda la denominada “magna Grecia” bajo su mando, lo que le llevó a enfrentarse a cartagineses y a romanos, de hecho, fue el primer griego en luchar contra la república latina. Así nacieron las famosas “Guerras Pírricas” que tuvieron su origen en una violación por parte de Roma de un antiguo tratado entre esta y la *polis* griega de Tarento, al enviar una flota en ayuda de la ciudad de Turios contra las incursiones de las tribus de Lucania. Los tarentinos atacaron a la flota romana, lo que, pese a intentar solucionarlo diplomáticamente, llevó a la declaración de guerra. Los tarentinos pidieron luego la ayuda a Pirro de Epiro quien aceptó ir en ayuda de Tarento. Así, Pirro marchó una vez sobre Apulia con un ejército de 20 mil hombres a su mando, de donde regresaría tiempo más tarde, triunfante, pero habiendo perdido a más de un tercio de sus guerreros. A partir de allí se acuñó la frase “victoria pírrica”, que

* Profesor de Medicina Interna y Dermatología del Centro Biomédico de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. Miembro numerario de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía.

** Médica y asesora en Investigación Clínica en Dermanorte del Bajío, Aguascalientes, Ags. Profesora de la Cátedra de decisiones críticas en Medicina, Universidad Cuauhtémoc. Aguascalientes, Ags.

Correspondencia: Dr. Eduardo David Poletti. Sierra de Tepoztlán 407, colonia Bosques Prado Sur, Aguascalientes 20127, Ags. Recibido: 25 de mayo, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Poletti ED, Muñoz-Sandoval R. Victoria ¿“pírrico-terapéutica”? Med Int Mex 2010;26(5):492-497.

viene a describir aquella lucha en que se llega a la victoria a costa de grandes pérdidas humanas.

De esa forma, el aludido general Pirro fue tejiendo de triunfos su historia guerrera, hasta que, sin ejército que lo defendiera, fue asesinado en Argos en el año 272 a.C. Por cierto, es trascendental e irónico recordar el final de ese guerrero en este fragmento que cita: "al entrar en Argos al frente de su ejército una mujer desde lo alto de su casa le arroja una teja con asombrosa puntería". Resulta que Pirro murió a los 46 años sin pelear, distraído, en un desfile y "por medio de un proyectil proveniente de la mano de una mujer...hecho por demás bochornoso".³ Para la posteridad, quedaría entonces acuñada la expresión tan usual para calificar aquellas tristemente célebres victorias que "causan más penas que glorias".

Su aplicación en el área médica

El Código de Hammurabi, creado por el rey de Babilonia en el año 1760 a.C, primer ejemplo del concepto jurídico de que algunas leyes son tan fundamentales que ni un rey tiene la capacidad de cambiarlas; eran inmutables y pervive como sustrato de los sistemas jurídicos modernos. Establecieron una pauta de sanciones fundamentadas en los valores morales, diferenciándolas de aquellas en las que se incurría por dolo en la *mala praxis*. Normaban, entre otras cosas, los honorarios de los médicos que variaban según se atendiera a un hombre libre o a un esclavo, haciendo un peculiar distinción,⁴ Louis Lasagna, conocido analítico del Juramento Hipocrático, escribió en 1964 mensajes acertados como: "recordaré que en la medicina hay *arte al igual que ciencia*, y que la cordialidad, simpatía y el entendimiento (léase empatía) pueden tener mayor peso que el bisturí o el fármaco". "No me avergonzaré de decir 'no sé,' ni dejaré de llamar a mis colegas cuando las habilidades de otro se necesitan para la recuperación de un paciente".⁵

Si desde Hipócrates el paciente era el que no sabía y el médico el que administraba su sabiduría en beneficio del enfermo, ahora son ambas partes las que gestionan de mutuo acuerdo, la incertidumbre que conlleva cualquier acto médico. Bien se ha construido el apotegma que "la medicina es la ciencia de lo incierto y el arte de lo probable". No olvidemos que de nuestras analogías médicas favoritas son aquellas que heredamos por la inevitable, innegable y tan necesaria influencia "topográfica" surgida de nuestra vecindad, con indiscutible modelo básico para

desarrollar nuestra medicina actual, con Estados Unidos. Ese cariz belicoso y acometedor, de amplia tendencia a "intervenir" activamente bajo cualquier circunstancia, adoptando un espíritu "pseudocastrense" al afirmar que "estamos en pie de lucha y combatimos ferozmente las enfermedades", que "contraatacamos la pandemia de influenza con vacunas", que "tenemos guerra declarada contra el cáncer y el VIH" y que damos "muerte a las enfermedades mostrándolo en avasalladoras estadísticas". En esas apreciaciones clínicas es fácil caer en nuestras *victorias pírrico-terapéuticas*, que quizá al final de cuentas resultan ser la suma de prejuicios, parcialidades, apego a valores sociales, chovinismo nacional y subjetivismo, que está muy lejos de poseer un peso de rigor científico. Porque no hay nada más incierto y arriesgado que no saber interpretar la incertidumbre, porque ésta es un indiscutible componente de nuestra práctica médica. Para conocer los riesgos del mundo moderno y poder tomar decisiones informadas, hay que tener una mínima capacidad de razonamiento probabilístico. Sin embargo, en la escuela no se enseñan las matemáticas de la incertidumbre sino las de la certeza y afirman los conocedores que, "ningún conocimiento puede considerarse propiamente científico hasta en tanto no pueda expresarse matemáticamente".³

Un ejemplo clínico frecuente

Planteemos en sentido de la práctica clínica diaria y lejos de un análisis reduccionista, el caso de los pacientes que padecen el cada vez más frecuente vitíligo.^{6,7} Es un trastorno adquirido de la pigmentación, que ocurre en individuos genéticamente predispuestos y que provoca la aparición de lesiones acrómicas en la piel como consecuencia de la destrucción selectiva de los melanocitos funcionales de la epidermis y de los folículos pilosos. Pensemos en escenarios nada infrecuentes, en que somos copartícipes de una segunda opinión, donde el paciente y sus familiares ya han recibido muchos comentarios que van, en un extremo, desde la fascinación de realizar "el viaje fantástico" y del todo esperanzador para tratarse en Cuba y adquirir un producto comercializado como panacea (léase "melagenina", de origen supuestamente placentario) hasta el "efluvio depresivo" originado por el desencantamiento, en cuanto algún médico se pronuncia a favor de que "es causa perdida o es consecuencia lógica de un mal de los nervios" y remite al enfermo al psiquiatra.

¿Cómo cuantificaríamos el daño emocional que le produce a un paciente, el que se estén despintando progresivamente varios segmentos de su piel? ¿Le interesará a ese paciente saber la opinión que emitimos, con un dejo de abstracción? ¿Le dará el mismo valor a tener minúscula acromía en el párpado o en el dedo índice de la mano diestra (y que todos quienes le rodean se enterarían a primera vista), que una de más de 10 cm en el abdomen? ¿Qué avalancha de especulaciones se cierne en una pareja cuando aparece un tono acromiante a nivel de genitales o en la piel perianal? ¿Cómo podríamos entonces medir o cuantificar los fenómenos específicamente humanos?, ¡vaya lío en el que estamos con esa tendencia “metromaniaca” que prevalece desde el siglo XIX! Nos consta que el vitíligo, a pesar de su naturaleza benigna, ha estigmatizado desde la antigüedad a sus portadores (quienes tienen evidente temor a la discriminación), y en la actualidad, su reconocimiento como una enfermedad idiopática adquirida o heredada caracterizada por la pérdida de melanina y de melanocitos funcionantes no ha evitado que siga repercutiendo de forma muy notable en la calidad de vida de los pacientes.⁸

Esta enfermedad afecta entre 0.1-2% de la población mundial, puede iniciarse a cualquier edad, aunque lo más frecuente es que lo haga en la segunda década de la vida. En 30% de los pacientes existen familiares de primer grado con la enfermedad.⁹ Los estudios genéticos indican una herencia no mendeliana, poligénica y multifactorial. Desde el punto de vista clínico, la clasificación más reciente distingue dos formas de vitíligo. En primer lugar, el vitíligo no segmentario y bilateral (tipo A) de inicio a menudo lento, de curso impredecible y crónico y en el que las alteraciones inmunológicas (diabetes mellitus, alteraciones tiroideas, anemia perniciosa y enfermedad de Addison) parece que dominan el escenario patogénico. En segundo lugar, el vitíligo segmentario (tipo B), unilateral, que se desarrolla en niños en el que son característicos: inicio rápido, ausencia de progresión y estabilidad.^{10,11}

De acuerdo con este enfoque clínico patogénico, las estrategias terapéuticas se dirigen, en primer lugar, a detener la despigmentación y, por otra parte, a estimular los melanocitos residuales de la piel vecina o del reservorio folicular para conseguir la repigmentación. Su prevalencia lo hace un proceso patológico frecuente en la consulta diaria, para la cual está disponible una amplia gama de

opciones terapéuticas, que buscan la repigmentación de la piel afectada, mediante su uso tópico, sistémico o quirúrgico.

Habrà que insistir que hay un subgrupo de pacientes que presenta formas muy extensas de la enfermedad. Estos casos constituyen un reto para cualquier clínico, considerando las escasas opciones de manejo disponibles que puedan brindar una respuesta exitosa. Es un proceso cutáneo de causa desconocida en el que no existe un tratamiento con tasas de eficacia elevadas.¹² Las densidades de folículos pilosos y de melanocitos en las diversas áreas del cuerpo, junto con otros factores hasta ahora desconocidos, determinan que la cara y el cuello sean las zonas en las que los tratamientos consiguen una mejor repigmentación, seguidas por el tronco y la parte proximal de las extremidades y, finalmente, las zonas acrales, en las que la repigmentación es difícil. Puede ocurrir repigmentación espontánea en 6-44% de los pacientes, sobre todo en zonas expuestas. ¿Lo daremos a conocer esto a los pacientes antes de iniciar cualquier intento de tratamiento? La ausencia de un método universal estándar que evalúe las características de la enfermedad (extensión, gravedad y progresión) dificulta la comparación de los resultados entre los distintos estudios que se han llevado a cabo. En este sentido, la incorporación del Vitíligo Area Scoring Index y la escala VETF (Vitíligo European Task Force) para estimar el grado de mejoría en la repigmentación por parte del paciente, contribuirán, sin duda, en la validez de los estudios que se realicen en el futuro.¹³

Alcances y limitaciones terapéuticas

Las opciones médicas para el tratamiento del vitíligo incluyen la fototerapia en sus diversas modalidades (UVA, UVB con o sin sustancias fotosensibilizantes). La fotoquimioterapia (PUVA) con 8-metoxipsoraleno ultramicronizado y la modalidad de fototerapia de banda estrecha con UVB han sido reconocidos, desde hace algunos años, como el mejor tratamiento en las formas extensas.¹⁴⁻¹⁶ Bajo esta premisa, las expectativas especialmente con el empleo de PUVA-terapia podrían resumirse así: de cada 10 pacientes sometidos a tratamiento con PUVA-terapia, siete obtendrán un cierto grado de repigmentación después de un año. Sin embargo, sólo en cuatro, esta repigmentación alcanzará 75% del área afectada y podrá considerarse, por tanto, cosméticamente aceptable, siendo completa sólo en 20%.¹⁷⁻¹⁹ De entre aquellos que respondan, cabe esperar una

recaída hasta en 75% pasado uno o dos años. El principal inconveniente asociado con cualquiera de las fototerapias es que, de no existir un control estricto por especialista, tienen potencial desarrollo de efectos secundarios; el más importante es su carcinogenicidad.²⁰⁻²²

De este modo, se calcula que 15-20% de los pacientes a quienes se aplica PUVA-terapia presentarán intolerancia oral a los psoralenos y efectos adversos a corto plazo en forma de eritema, prurito, xerosis e intensa pigmentación de la piel no afectada, lo que acentúa el contraste con respecto a las zonas de leucoderma. Teniendo en cuenta que el tratamiento se prolongará durante meses o años, debe considerarse además la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios a largo plazo por el uso de glucocorticoides tópicos o sistémicos (que frecuentemente el paciente se aplica por su cuenta por mucho tiempo, sin apego a seguimiento clínico con todas sus consecuencias (Figuras 1 y 2). En otras ocasiones, la acromía es total o se encuentra en zonas por demás "intratables" (Figuras 3 y 4).

Los tratamientos quirúrgicos pretenden restaurar una concentración suficiente de melanocitos en las lesiones acrómicas capaz de conseguir una repigmentación parecida a la piel normal. Los pacientes con un vitiligo estable localizado que no responde al tratamiento médico son los principales candidatos.^{7,12,23} La variante segmentaria responde generalmente bien al tratamiento quirúrgico y es una de las principales indicaciones; una excepción es el tipo "tricrómico" que por estadística no responde a ningún tratamiento.^{8,10,24} (Figura 5)



Figura 1. Vitiligo segmentario en un púber, se muestran las consecuencias por el uso crónico (o frecuentemente autoadministrado) de corticoides tópicos.



Figura 2. A mayor detalle, se observa la extensa zona de atrofia cutáneo-esteroidea comparada con la escasa repigmentación folicular conseguida.



Figura 3. Afección vitiligoidea con patrón de distribución segmentaria en el pene y el prepucio, con resistencia a todas las modalidades de tratamiento.

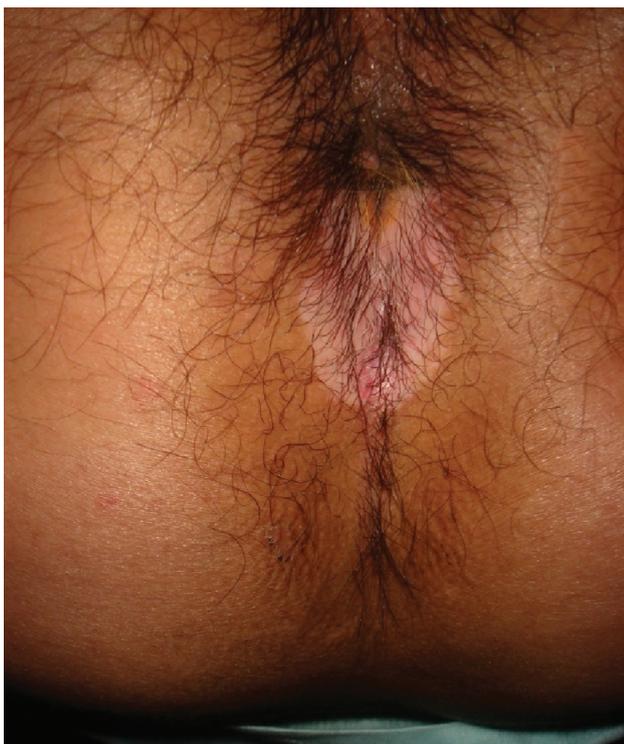


Figura 4. Piel de periano, afección frecuente e inadvertida por los pacientes. El tratamiento es difícil y frecuentemente fútil.



Figura 5. Variante "tricrómica" que afecta dos dermatomas, en la cintura, muy resistente a los tratamientos.

Las modalidades quirúrgicas son los mini injertos (sacabocados), los injertos dermoepidérmicos delgados, los injertos epidérmicos por ampollas de succión, el trasplante de melanocitos mediante suspensiones de melanocitos no cultivados o bien, mediante suspensiones de melanocitos y

queratinocitos cultivados *in vitro* y los injertos foliculares. Ninguno de estos tratamientos asegura la repigmentación ni está exento de riesgos, por lo que cualquier tratamiento que ofrezca cierta eficacia debe ser valorado atendiendo al criterio de riesgo-beneficio.^{7,10,12}

Con el tratamiento del vitiligo tradicionalmente se busca la repigmentación de las áreas afectadas, ya sea médica o quirúrgicamente. Cuando el deterioro supera el 50% de la superficie cutánea, el tratamiento de despigmentación está indicado.^{7,13} Las diferencias en el diseño de los estudios limitan con frecuencia la evidencia en el análisis de la eficacia de los distintos tratamientos para la enfermedad. Un punto clave en este sentido es el pequeño número de pacientes que se incluyen en la mayoría de los estudios, que a menudo son estudios piloto de casos clínicos y de cuyos resultados sólo puede extraerse una tendencia. En general, no parece haberse encontrado relación entre las perspectivas de respuesta y variables como el sexo, la edad, el fototipo, el tiempo de evolución de la enfermedad y el porcentaje de piel depigmentada, incluso cuando se emplean fármacos tan aceptados mundialmente para este fin, como el tacrolimus.^{7,10, 25,26}

CONCLUSIÓN

Por lo dicho, más que paternalismo y juramentos, promesas insulsas y mal habidas, lo que la medicina necesita es el compromiso moral de médicos y pacientes, y que la sociedad entera profundice en la saludable cultura del pactismo para conciliar sus respectivos derechos y deberes. Mencionaba Jean Paul Sartre: "una vez que escuchas los detalles de la victoria, es difícil distinguirla de la derrota". Habrá quien considere que el adjetivo "pírrico" está mal traído en el contexto médico desde el punto de vista gramatical, ya que no puede usarse como sinónimo de "insuficiente".

Luego entonces, victoria pírrico-terapéutica significaría que el éxito que se obtuvo es insignificante para el despliegue de recursos que se empleó para ello; significa que el triunfo dejó tan exhausto al vencedor que pudiera ser víctima fácilmente de una nueva arremetida del derrotado; significa también que el triunfador sufrió graves daños (cuando menos morales), tantos como los de su adversario, por lo que no le quedan ni siquiera ganas, y menos fuerzas.

No podremos aducir en todos los enfermos una razón lógica del porqué puedan o no responder a nuestros tra-

tamientos, dependerá con mucho del médico dotarlos de un sentido y será individualizable, en un *afán no pírrico* de ofrecer el "menú" de opciones terapéuticas ajustables a su realidad y no a sus expectativas, aún con todas sus limitaciones. Aún teniendo en claro que la interpretación médica de los signos que ofrece un padecimiento es una inferencia, hemos desglosado el ejemplo de los pacientes con vitiligo, habiendo aprendido que en los pacientes con alteraciones discrómicas cutáneas, la signología "grita" grotescamente y los enfermos tienen manifestaciones impredecibles o inexplicables, de muy alta repercusión psicológica.

Para quienes atendemos frecuentemente a estos pacientes, desde un punto de vista crítico, podría afirmarse que el mecanismo de acción de las distintas alternativas aquí desglosadas es, probablemente, indirecto y mediado por la capacidad de estos tratamientos de influir sobre el sistema neuro-psico-endócrino-inmuno-cutáneo.

La mediocridad de los porcentajes que catalogamos como "excelentes", invita a la reflexión acerca de lo lejos que están aún las posibilidades de la medicina de las exigencias y deseos de los pacientes. Aquél que acepte el modelo analógico de "enfrentar batallas", puede comentar con sus pacientes las historietas del rey Pirro.

Esto daría muestra que el autoritarismo paternalista del médico de antaño se va desvaneciendo y ya no es funcional en este siglo. Victorias de esta naturaleza llevarían al Rey del Epiro, el tan aludido Pirro (o a quien quiera pensar en la omnipotencia de los tratamientos), a afirmar que luego de una de esas jornadas gloriosas y, en analogía al tipo de tratamiento del vitiligo en zonas que nunca responderán: "otra victoria como ésta y no sé con quién regresaré al Epiro; sí, otra victoria así y estaremos perdidos..."

REFERENCIAS

- Larousse. Diccionario enciclopédico usual. 4ª ed. México: Ediciones Larousse, 2008;p:565.
- Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española. 20ª ed. México: Espasa-Calpe, 1995;p:1770.
- El pequeño Larousse Ilustrado 2010. La pequeña enciclopedia. 1ª ed. México: Larousse, 2010;p:84-87.
- López de la Peña X. Los derechos del paciente. 1ª ed. México: Trillas, 2000;p:37-46.
- Lasagn L. Hippocratic Oath-Modern Version". WGBH Educational Foundation for PBS and NOVA Online, 1964. http://www.pbs.org/wgbh/nova/doctors/oah_modern.html. Consultado el 9 de febrero, 2010
- García-García C. Lesiones de la pigmentación cutánea. *Medicine* 2010;10 (48):3195-3203.
- Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Lushey C, Leonardi-Bee J, et al. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. New York: JohnWiley & Sons, 2010;1: 2-136.
- Seung-Kyung Hann, Nordlund JJ, Lerner AB. Vitiligo. New York: Blackwell Science, 2010;p:2-6, 18-20, 35-48, 70-75 y 193-201.
- Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:647-666.
- Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, Bodemer C, et al. Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: A prospective observational study. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:945-949.
- Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:865-876.
- Whitton ME, Ashcroft DM, Gonzalez U. Therapeutic interventions for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:713-717.
- Taïeb A, Picardo M, VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 2007;20:27-35.
- Singh G, Ansari Z, Dwivedi R. Vitiligo in ancient Indian medicine. *Arch Dermatol* 1974;109:913.
- Gupta AK, Anderson TF, Arbor A. Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:703-734.
- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, et al. Guidelines of care for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:620-626.
- Parrish JA, Fitzpatrick TB, Shea C, Pathak MA. Photochemotherapy of vitiligo. Use of orally administered psoralens and a high-intensity long-wave ultraviolet light system. *Arch Dermatol* 1976;112:1531-1534.
- Al-Aboosi MM, Zuhair AA. Oral photochemotherapy in vitiligo: follow-up, patient compliance. *Int J Dermatol* 1995;34:206-208.
- Wildfang IL, Jacobsen FK, Thestrup-Pedersen K. PUVA treatment of vitiligo: a retrospective study of 59 patients. *Acta Derm Venereol* 1992;72:305-306.
- Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997;133:1525-1527.
- Stern RS, Thibodeau LA, Kleiner RA. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med* 2008;300:809-813.
- Shaffrali FCG, Gawkrödger DJ. Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:575-579.
- Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, et al. Guideline for the diagnosis and management. of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008;159:1051-1076.
- Salzer B, Schallreuter K. Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with catecholamine metabolism. *Dermatology* 1995;190:109-115.
- Kent G, Al-Abadie M. Factors affecting responses on Dermatology Life Quality Index items among vitiligo sufferers. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:330.
- Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:760-766.

Dr. Rafael Juan de Meraulyock, el merolico original

Guillermo Murillo-Godínez*

“merolico, merolico, ¿quién te dio tan grande pico?”

Verso popular⁷

RESUMEN

Aunque carente de evidencias, aún a finales de la primera década del siglo XXI la pseudociencia médica sigue gozando de cabal salud, al igual que en la segunda mitad del siglo XIX, en México y a nivel mundial. En nuestro país, hace más de un siglo al igual que ahora, los charlatanes de la medicina no eran escasos y entre ellos destacó el “médico” Rafael Juan de Meraulyock, cuyo apellido dio origen al mexicanismo *merolico*. Ya desde entonces, la práctica de éste y otros sujetos dio pie para que se dictaran leyes que trataban de garantizar a los pacientes la atención médica científica.

Palabras clave: merolico, Rafael Juan de Meraulyock, charlatanes, pseudociencia.

ABSTRACT

Although lacking in evidence, even at the end of the first decade of XXI century, medical pseudoscience continues to enjoy perfect health as in the second half of the nineteenth century in Mexico and worldwide. In our country, more than a century ago as now, the charlatans in medicine were scarce and each highlighted the “doctor” Rafael Juan de Meraulyock whose name gave rise to mexicanism *merolico*. Even then, the practice of this and other subjects gave rise to the promulgation of laws that sought to ensure patients the medical science.

Key words: merolico, Rafael Juan de Meraulyock, charlatanes, pseudoscience.

Aunque cuestionada,¹ la medicina “alternativa” sigue viento en popa a nivel mundial al grado de que, por ejemplo en Brasil, el curandero llamado Juan de Dios, “con su cuchillo de cocina atiende hasta 3,000 personas a la vez, extirpa tumores, cura la ceguera, la artritis y el cáncer”, en su casa de San Ignacio.² México en particular, parece ser, desde hace más de un siglo,³ es uno de los paraísos mundiales de los charlatanes. Precisamente fue en nuestro país en donde se acuñó el término

“merolico”, mexicanismo derivado del apellido del “médico” Rafael Juan de Meraulyock,⁴ el cual se contó entre los curanderos más famosos de la decimonónica capital del país; otro de estos personajes fue el “conde” Ulises de Seguíer, quien afirmaba ser poseedor del “tacto real”, capacidad aquella que se les atribuyó a los “reyes taumaturgos”, en la Europa de los siglos XI al XVIII y de los cuales el primero fue Eduardo El Confesor, y que consistía en que podían “curar” con sólo tocar la parte afectada del cuerpo; el curandero Ulises, en 1869, acompañado de su esposa (quien también ejercía el mismo “arte”), recorrió las calles de la Ciudad de México, tocando y “curando” a cuanto enfermo se topaba en su camino; por esta práctica curativa, Seguíer recibió el apodo de *el tentón*; un galeno similar fue un extranjero apodado el *médico santo*, a quien se le podía encontrar en 1870 por la calle de Tiburcio, y quien decía tener el don de curar toda clase de enfermedades con saliva. Este “médico” garantizaba tener particularmente la capacidad de curar, de forma instantánea, fracturas, ce-

* Médico internista

Correspondencia: Dr. Guillermo Murillo-Godínez. Crisantemos 116, colonia Prados de la Capilla, Querétaro 76176, Qro. Correo electrónico: tlmx2167747@prodigy.net.mx
Recibido: 25 de mayo, 2010. Aceptado: julio 2010.

Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. Dr. Rafael Juan de Meraulyock, el merolico original. Med Int Mex 2010;26(5):498-500.

www.nietoeditores.com.mx

guerras e hidropesías, hasta que fue recluido en el calabozo por la autoridad, pero sólo por algún tiempo.^{3,8}

Vida y milagros del Dr. Meraulyock

Rafael Juan de Meraulyock fue un judío polaco³ o suizo⁷ que llegó a México en la segunda mitad del siglo XIX¹, y quien, después de ejercer su “profesión” en las ciudades de Puebla y de México, desapareció tan misteriosamente como había ejercido, hacia 1880,⁷ aunque, al parecer, retornó en 1883, volviendo a esfumarse. Era “de extraña y agitada melena rubia, largos mostachos y espesa barba que le caía sobre el pecho”, tenía un ojo de vidrio y solía colgarse numerosas medallas,⁷ llegó a Veracruz en un barco con bandera francesa, procedente de Sudamérica;⁷ afirmaba ser un ilustre médico, un diestro dentista y poseer fármacos infalibles para todas las enfermedades conocidas y por conocer; vestía una larga túnica “entre griega y oriental”, viajaba en soberbia carroza con acompañamiento de música y distribuía carteles de propaganda (volantes) por las calles.⁷

Entre los “milagros” de Meraulyock, se pueden enlistar los siguientes:

- El aceite de San Jacobo: se trataba de un elixir infalible para “la curación de todos los flatos, dolencias, cólicos, malos humores, asperezas de la piel y, extirpación completa de callos y callosidades”.³
- Trabajos de cirugía “clásica” u “ordinaria”.⁵ El periódico *El correo del lunes*, del 12 de enero de 1880, publicó los siguientes anuncios del *Doctor Merolyco*:

1°. “Para las personas de ambos sexos, de cualquier edad, que tienen el defecto o la deformidad natural de tener los ojos chicos, o mejor dicho, que no los tienen bien abiertos por causa de tener los músculos de los orbitales muy cerrados, se consigue reparar satisfactoriamente esta deformidad cortando hábilmente los indicados músculos y epidermis de los orbitales, sin que por esta célebre y magnífica operación cause el más mínimo dolor ni tenga ningún inconveniente peligroso”.

2°. “Para las personas de ambos sexos, de cualquier edad, que tengan el defecto o la deformidad natural de tener –como se dice vulgarmente– la boca grande, se consigue reparar satisfactoriamente esa grandísima y notable deformidad, practicando una operación de cirugía clásica, que consiste en reunir cuanto necesitan los rincones de los labios y el



Figura 1.

músculo orbicular de los mismos, sin que por esta célebre y magnífica operación se cause dolor al paciente ni tener ningún inconveniente peligroso. Se sacará con diestra y hábil mano toda clase de lobanillos y tumores en cualquier parte del cuerpo que se encuentren, sin causar ningún dolor”.

En el mismo periódico citado, el *doctor* avisaba “al respetable público por bien de su interés, no deje huir la buena ocasión y oportunidad que hoy se le ofrece, porque tal vez más tarde se arrepentirá inútilmente y cuando no haya remedio”, proponiéndole dos remedios infalibles:

- Bálsamo milagroso vegetal: “para todas las enfermedades”⁵ y para “extender la juventud”, precio en su casa, el pomo tres pesos.^{5,7}
- Esmaltelina sin rival: polvo vegetal para restaurar las muelas y dientes, boca y encías, la mejor y la única preparación para el esmalte. Precio un peso.

Los interesados debían acudir al Portal del Coliseo Viejo, número 8.

- Sacamuelas: el procedimiento que utilizaba el “odontólogo” era muy particular, en el momento en que realizaba una extracción, uno de sus ayudantes disparaba una pistola, para sorprender al paciente y, de esta manera, enmascarar su dolor.⁶ Según los periódicos de la época, llegó a extraer 4,500 muelas, en tan sólo 15 días.⁷
- Faquir: otra de las proezas que anunciaba el personaje era la de que se atravesaría la garganta con un puñal o estilete y de su osado acto no quedaría huella o cicatriz alguna; estas afirmaciones inspiraron una zarzuela llamada “el tragaespadas”.⁷
- Otorrinolaringólogo: dicen que curó a alguien de su sordera (probablemente, a un palero).
- Malvavisco: uno más de los compuestos maravillosos (“específicos”) que pregonaba a alto precio, era el malvavisco, “tan eficaz, que expelía la tenia, y curaba los callos”.⁹

Epílogo

Nuestros charlatanes y merolicos actuales, que ejercen su “profesión” en todo el país, no parecen diferir demasiado de *el tentón*, del *médico santo* o del merolico original. Ya desde hace más de 130 años, ilustres colegas antecesores, como Francisco Patiño, Secundino Sosa o Maximino Río de la Loza, denunciaron las prácticas médicas fraudulentas. El Código Penal vigente de 1871 a 1928, en su artículo

425, establecía que: “El que cometa un fraude, explotando en su provecho las preocupaciones, la superstición o la ignorancia del pueblo, por medio de una supuesta evocación de espíritus, o prometiendo descubrir tesoros, o hacer curaciones, o explicar presagios, o valiéndose de otros engaños semejantes, sufrirá la pena de arresto mayor y multa de segunda clase” y, en su artículo 759, decía: “El que sin título legal ejerza la medicina, la cirugía, la obstetricia o la farmacia, será castigado con un año de prisión y multa de 100 a 1,000 pesos”.³ Desgraciadamente, nuestras leyes contemporáneas parecen insuficientes para contener la marea de la pseudociencia médica, por lo menos, de la que circula a diario en “la red”, tal como la que pregonaba las “maravillas” curativas del cloruro de magnesio,¹⁰ que anuncia la “profesora Grahasta”; la de las “vacunas anti-vejez”, hechas a base de hipófisis, timo, placenta, etc.¹¹ o las curaciones chamánicas de Pachita, “el milagro de México”, por citar tan sólo unos cuantos ejemplos.¹²

REFERENCIAS

1. Pacheco A. Descalifican la medicina alternativa... Noticias (Querétaro, Qro.) 2010 mayo 22, página 8.
2. Johnson S Juan de Dios, el hijo del sastre. En: Curanderos psíquicos con cuchillos de cocina. Asombrosos testimonios de chamanes y místicos sanadores de cuerpos y almas. México: Diana, 2005;p:157-179.
3. Agostoni C. Médicos científicos y médicos ilícitos en la Ciudad de México durante el porfiriato. En: Loyo MB (ed). Estudios de Historia Moderna y Contemporánea de México. México: UNAM-Instituto de Investigaciones Históricas, 1999;p:13-31.
4. Díaz y de OC. Advertencia. En: Odontología y publicidad en la prensa mexicana del siglo XIX. México: UNAM-Dirección General de Publicaciones, 1990;p:3-8.
5. Díaz y de OC. Charlatanes. La lucha contra el empirismo. En: Odontología y publicidad..., op. cit., p: 299-307.
6. De Meraulyock a merolico. En: El retorno de los charlatanes (<http://charlatanes.blogspot.com/2005/02/merolicos-para-anormales.html>) (consultado el 24-05-2010).
7. Peralta de LA. Entre merolicos te veas. En: Objetario de la Ciudad de México (<http://www.alberto-peralta.com/objetario-cdmex/merolicos.html>) (consultado el 24-05-2010).
8. Flores y TF. Historia de la Medicina en México, desde la época de los indios hasta el presente. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 1982;III:276.
9. Diccionario Porrúa de Historia, Biografía y Geografía de México. México: Porrúa, 1995;p:2204.
10. Cloruro de magnesio (<http://www.profesoragrahasta.com/naturismo/cloruro-de-magnesio.html>) (consultado el 24-05-2010)
11. Renovacell (<http://www.terapias-celulares.com/RenovacellAnti-vejez>) (consultado el 24-05-2010)
12. Grinberg-Zylberbaum J. Curaciones chamánicas. Pachita, el milagro de México. Biblioteca Fundamental Año Cero. Madrid: América Ibérica, 1994;(8).

Choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundarios a infección por virus de influenza humana AH1N1

Raúl Carrillo-Esper,* Carlos Alberto Carrillo-Córdova,** Luis Daniel Carrillo-Córdova,*** Jorge Raúl Carrillo-Córdova****

RESUMEN

Antecedentes: la influenza humana A H1N1 tiene diferentes patrones clínicos de presentación que van desde cuadros gripales de alivio espontáneo hasta una forma grave caracterizada por síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, estado de choque y disfunción orgánica rápidamente progresiva.

Objetivo: hacer una propuesta relacionada con la concordancia fisiopatológica y de presentación entre la forma grave de la influenza humana A H1N1, la sepsis grave y el choque séptico.

Caso clínico: pacientes con neumonía secundaria a influenza humana A H1N1 con sepsis grave y choque séptico que se trataron siguiendo los lineamientos de la campaña para incrementar la supervivencia en sepsis.

Conclusiones: la forma grave de la influenza humana A H1N1 tiene el mismo sustrato fisiopatológico y comportamiento clínico, que la sepsis y el choque séptico inducidos por infección bacteriana, lo que hace necesario un abordaje diagnóstico y terapéutico semejante.

Palabras clave: influenza humana A H1N1, sepsis, choque séptico, tormenta de citocinas.

ABSTRACT

Background: H1N1 Influenza has several clinical patterns, from the autolimited flu-like symptomatology, to severe disease, characterized by acute respiratory distress syndrome, septic shock, and progressive multiorgan failure. The objective of this work is to make an evidence based proposal about the molecular and inflammation similarities, and clinical presentation between the severe form of the H1N1 influenza, severe sepsis and septic shock.

Clinic Case: Patient with pneumonia secondary to influenza virus AH1N1 infection which developed severe sepsis and septic shock. The patient was treated following the guidelines from the surviving sepsis campaign.

Conclusion: Sepsis and septic shock secondary to influenza A H1N1 infection has the same pathophysiological basis and clinical presentation than bacteria mediated severe sepsis and septic shock. This makes diagnostic and therapeutic approach similar in both diseases.

Key words: H1N1 influenza, sepsis, septic shock, cytokines storm

* Academia Mexicana de Cirugía. Academia Nacional de Medicina. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

** Interno de pregrado.

*** Estudiante de la Facultad de Medicina, UNAM.

**** Estudiante de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana.

Recibido: 29 de enero, 2010. Aceptado: mayo, 2010.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, México, DF.

Correo electrónico: carloscarcor@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova LD, Carrillo-Córdova JR. Choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundarios a infección por virus de influenza humana A H1N1. Med Int Mex 2010;26(5):501-507.

www.nietoeditores.com.mx

El virus de la influenza A es un virus ARN de una sola cadena, con genoma segmentado. Cuando diferentes virus de influenza coinfectan la misma célula, en especial en aves o cerdos, la progenie contiene un nuevo y diferente material genético al de los virus progenitores.¹ En marzo y abril del 2009 se describió en México un brote de influenza secundaria a una mutación del virus originada en los cerdos y a la que se denominó influenza humana A H1N1, cuya presentación clínica va de un cuadro gripal de alivio espontáneo a una presentación grave y rápidamente progresiva que pone en peligro la vida de los enfermos. Este virus tiene una nueva combinación genética caracterizada por segmentos PB2, PB1, PA, HA, NP y NS relacionados con las cepas H1N2 y H3N2 de Norteamérica y los segmentos NA y M de Eurasia.^{2,3,4}

A octubre del 2009 la Organización Mundial de la Salud reportó 440,000 en el mundo, incluidas 5,700 defunciones por la enfermedad.⁵ En México, en la misma fecha, la Secretaría de Salud reportó 53,387 casos con 377 defunciones.⁶ Este brote no tiene la letalidad de la influenza aviar ya que la mayoría de los enfermos se han recuperado, pero es importante resaltar que los casos que han fallecido presentaron un cuadro caracterizado por insuficiencia respiratoria grave rápidamente progresiva que se asoció con estado de choque vasodilatado y disfunción orgánica múltiple, por lo que es importante alertar a la comunidad médica sobre este subgrupo de enfermos que desarrollan esta variante.

El objetivo de este trabajo es describir un caso de influenza humana AH1N1 que se manifestó como choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y disfunciones orgánicas rápidamente progresivas y hacer una propuesta de la fisiopatogenia de este tipo de presentación con base en la interacción entre el virus de la influenza humana A H1N1, inmunidad innata, respuesta inflamatoria sistémica, tormenta de citocinas y choque vasodilatado, SIRA y disfunción orgánica múltiple.

CASO CLINICO

Paciente masculino de 47 años de edad, previamente sano, con un cuadro caracterizado por: odinofagia, fiebre, mialgias y ataque al estado general. Debido a lo anterior se le prescribió tratamiento con acetaminofen y ciprofloxacina sin mejoría, agregándose tos seca y dificultad respiratoria. Ingresó al hospital al quinto día del inicio de los síntomas por rápido deterioro caracterizado por insuficiencia respiratoria y desaturación de la sangre arterial al 70%, que no mejoró con oxígeno suplementario aun a fracción inspirada de oxígeno (FIO_2) al 100%, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 80 y estado de choque, por lo que se decidió su ingreso a la unidad de terapia intensiva. La placa de tórax con infiltrados bilaterales, de tipo mixto (alveolar e intersticial) que se corroboran en la TAC con afectación aproximada de 70% del parénquima pulmonar. La prueba rápida y la PCR-TR para el diagnóstico de influenza AH1N1 fueron positivas. Los puntajes de APACHE II y SOFA fueron 23 y 14, respectivamente. El ecocardiograma salió con fracción de expulsión de 45% y disfunción diastólica con patrón de pseudonorma-

lización. Con el diagnóstico de neumonía por influenza humana AH1N1, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, choque séptico y disfunción miocárdica por sepsis se inició tratamiento con oseltamivir, ventilación mecánica, vasopresores, inotrópico e inmunonutrición. A través del tubo endotraqueal, con salida de abundante cantidad de material serohemático, en el citoquímico con de este material se reportaron 4 g/dL de proteínas, DHL de 450 u/dL, eritrocitos, leucocitos y macrófagos; la tinción de gram fue negativa y no se observaron levaduras. Los hemocultivos, el urocultivo y el cultivo de lavado bronquioloalveolar resultaron negativos. Los antígenos urinarios de *Legionella* y neumococo también fueron negativos. La evolución en las siguientes 36 horas posteriores a su ingreso a la unidad de terapia intensiva fue al deterioro, particularizado por falta de respuesta al reclutamiento alveolar con requerimiento de niveles elevados de presión inspiratoria, presión positiva al final de la espiración (PPFE), y FiO_2 al 100%, con lo que se alcanzaron saturaciones arteriales de oxígeno (SaO_2) entre 75 y 82%. Con hipotensión resistente a dosis elevadas de vasopresores, acidosis láctica, insuficiencia renal aguda y hepática. Elevación persistente de marcadores de activación de inflamación y coagulación, como proteína C reactiva, procalcitonina y dímero D. Por la insuficiencia renal aguda, oligoanuria y elevación de azoados, se inició la hemodiálisis. Con base en el deterioro respiratorio, disfunciones orgánicas rápidamente evolutivas, inestabilidad hemodinámica y elevados requerimientos de vasopresores (norepinefrina y vasopresina), elevación del dímero D hasta 16,000 ng/mL y puntaje de APACHE II de 27, se decidió iniciar la administración de proteína C activada recombinante humana a dosis de 24 mcg/kg/día en infusión continua durante 96 horas, con la que se observó una respuesta parcial caracterizada por mejoría del estado hemodinámico, disminución de los requerimientos de vasopresores y de concentraciones séricas de dímero D y marcadores de inflamación, para reactivarse una vez terminada la infusión, por lo que se decidió iniciar con un segundo ciclo a la misma dosis que resultó en mejoría significativa. A las 24 horas de terminada la infusión hubo reactivación de la respuesta inflamatoria que se manifestó por incremento de los infiltrados pulmonares, desaturación arterial extrema hasta 60% (FiO_2 100%), estado de choque vasodilatado resistente a norepinefrina y vasopresina, acidosis láctica

con concentraciones de lactado de 12 mmol/L y repunte en los niveles de marcadores de inflamación, el puntaje de APACHE en 25 y el SOFA en 13. (Cuadro 1) El enfermo tuvo paro cardíaco que no respondió a las maniobras de reanimación cardiopulmonar.

DISCUSION

La forma grave de la influenza humana A H1N1 constituye un gran reto para todo el grupo médico que tenemos la oportunidad de enfrentarla, ya que obligó a que se instituyera una reingeniería de la organización y procesos en las Unidades de Medicina Intensiva en un muy corto tiempo y nos enseñó una nueva forma de hacer medicina intensiva ante una crisis respiratoria masiva.

El comportamiento de la forma grave de esta enfermedad se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica intensa, con afectación pulmonar y multisistémica, estado de choque vasodilatado y elevada mortalidad, a pesar del apoyo ventilatorio y de soporte de las diferentes insuficiencias orgánicas.⁷ Esta variante se presenta, fundamentalmente, en gente joven y previamente sana, lo que contrasta con nuestra sospecha inicial de que la población más susceptible serían los sujetos mayores de 65 años y enfermos con comorbilidades asociadas. No todos los enfermos que son infectados por el virus de la influenza humana A H1N1 evolucionan a la forma grave, por lo que ésta podría ser el resultado de una compleja interacción entre la carga y patogenicidad viral, el efecto citopático del virus, los polimorfismos genéticos del huésped, la inmuni-

dad innata y la consecuente alteración inmunológica, en la que domina un estado proinflamatorio y procoagulable, lo que en buena parte explica su presentación como choque séptico y disfunción orgánica múltiple. (Figura 1)

Existe poca información relacionada con las determinantes genéticas del huésped y su susceptibilidad o resistencia a la infección viral, pero de seguro esta interacción es fundamental de acuerdo con los diferentes patrones de presentación y respuesta individual observados durante la epidemia, que van de casos asintomáticos a la forma fulminante y grave. Estudios realizados en animales, en humanos y epidemiológicos sugieren que existe cierta predisposición genética para el desarrollo y patrón de presentación de la infección por influenza.⁸ Bass⁹ demostró en un elegante modelo en macacos que la patogenicidad del virus de la influenza depende de su arreglo genómico y la interacción del ARN viral con receptores Toll (inmunidad innata) lo que determina la expresión de los genes de inflamación en el huésped y la intensidad de la respuesta inflamatoria. Los resultados de su estudio muestran que hay grandes diferencias en la expresión genética en las regiones infectadas por el virus de la influenza y que ésta determina estrechamente la regulación leucocitaria y la inflamación del tejido pulmonar. Baskin¹⁰ demostró, en un modelo animal en macacos *cinomolgus* (*Macaca fascicularis*), que las lesiones bronquiolares y alveolares, en especial en neumocitos tipo II por virus de influenza H5N1, están en estrecha relación con la sobreexpresión de genes de inmunidad innata, sobreproducción de interferón tipo I, marginación de linfocitos T, apoptosis de

Cuadro 1. Evolución en la Unidad de Terapia Intensiva

	Ingreso	PCArH Primer ciclo	PCArH Segundo ciclo	Egreso
PAM (mmHg)	55	70 ± 2	72 ± 3	47
PaO ₂ /FiO ₂	80	140 ± 20	180 ± 30	70
Lactato (mmol/L)	7	5 ± 3	6 ± 4	12
Dimero D (ng/mL)	10,000	36,000 ± 3,000	10,000 ± 5,000	20,000
PCR (mg/L)	200	180 ± 30	200 ± 20	250
Procalcitonina (ng/mL)	5	4 ± 1.5	3 ± 2.5	4
APACHE II	23	18 ± 2	17 ± 2	25
SOFA	10	8 ± 1	9 ± 2	13
Norepinefrina (mcg/Kg/min)	0.25	1.5 ± 0.4	2 ± 0.5	4
Vasopresina (U/min)				0.04

PAM: presión arterial media , PaO₂/FiO₂: relación presión inspirada de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno, PCArH: proteína C reactiva recombinante humana

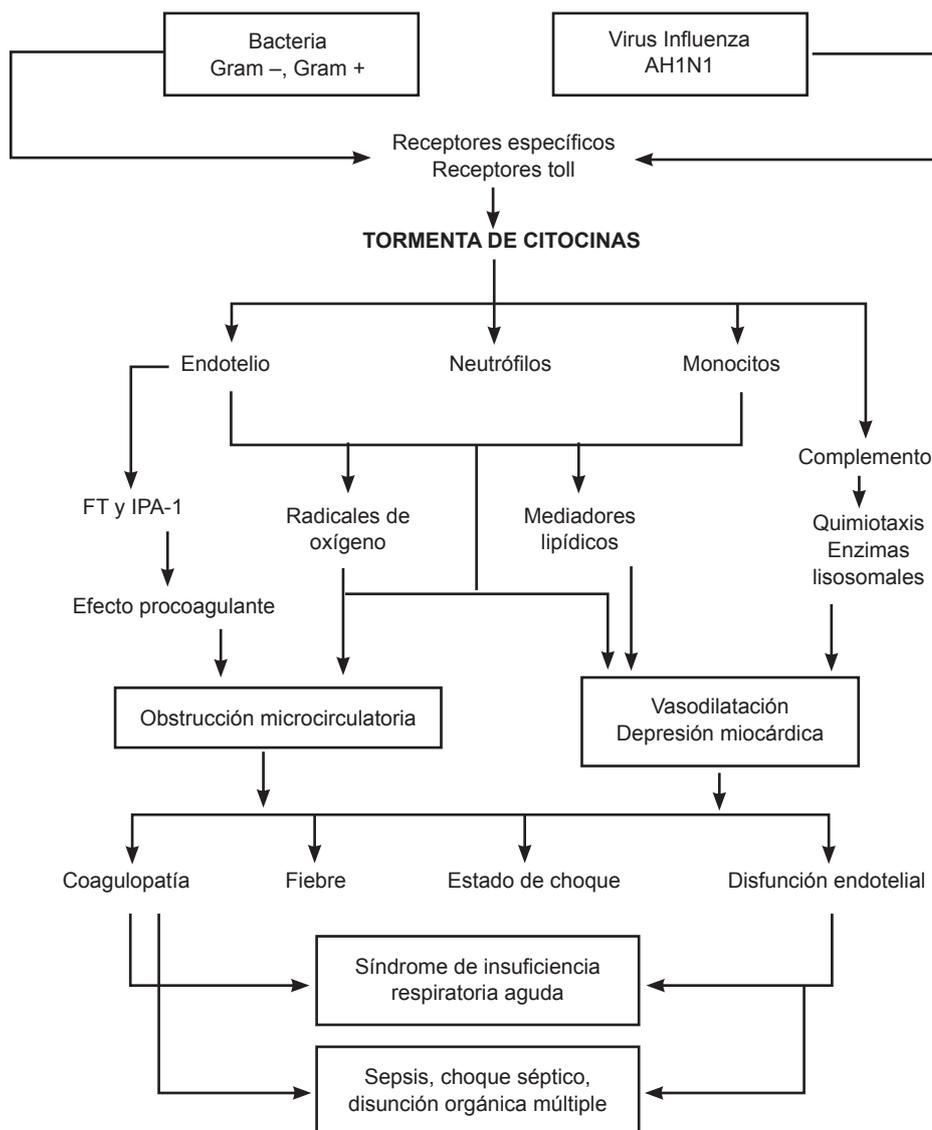


Figura 1. Diagrama fisiopatológico del potencial del virus de la influenza humana A H1N1 para inducir sepsis, de manera semejante a los grampositivos y negativos. FT: Factor Tisular IPA-1: Inhibidor del activador de plasminógeno-1

células dendríticas activadas, hipercitocinemia y alteración inmunológica.

La interacción entre los receptores Toll, en especial TLR-4 con los virus de la influenza, favorece la activación de factores de transcripción citosólicos que a su vez activan a genes de respuesta inflamatoria. El virus de la influenza A se replica en células epiteliales de la vía respiratoria y en leucocitos, lo que da como resultado la producción de citocinas inflamatorias. Las citocinas, como producto humoral de la inmunidad innata, favorecen una respuesta antiviral

e inmunológica mediada por células TH-1. También se induce la síntesis de citocinas proinflamatorias, entre las que destacan RANTES, proteínas quimioatrayentes de monocitos, proteína alfa 1 inflamatoria derivada de macrófagos, interferón gama, interleucinas 8, 6 y 18 y factor de necrosis tumoral. Esta “tormenta de citocinas” media en buena parte la lesión tisular y es semejante a la descrita en la influenza aviar H5N1.^{11,12} Cada subtipo de virus de la influenza se caracteriza por tener diferente potencial inmunopatogénico y una capacidad de alteración inmunológica

variable, como por ejemplo los subtipos H7 y H9, que a diferencia del aviar inducen una respuesta inflamatoria moderada y autorregulable cuando se comparan con la variante H5N1, que induce como parte de la tormenta de citocinas leucopenia, linfopenia, infiltración masiva de macrófagos al pulmón y una alteración inmunológica grave.¹³ Este patrón diferencial de respuesta fue corroborado en células dendríticas plasmocitoides infectadas por diferentes subtipos virales.¹⁴ Zhou¹⁵ demostró una expresión diferencial en la respuesta de células mononucleares al virus de la influenza en la producción de citocinas entre las obtenidas de neonatos *versus* de adultos, que fue significativamente más intensa en las de adultos. Chan¹⁶ demostró que la inducción de citocinas proinflamatorias en los alvéolos y bronquios está relacionada directamente con la letalidad del virus de la influenza, lo que se amplifica por un retardo en la apoptosis de células mononucleares, como fue demostrado por Mock,¹⁷ fenómeno que amplifica el proceso inflamatorio y la lesión tisular. Esos hallazgos fueron corroborados por Wang¹⁸ quien demostró que los virus de influenza H1N1 y H5N1 inducen en las células de microglia y en los astrocitos apoptosis, citopatía y una respuesta proinflamatoria, con incremento de citocinas, en especial interleucina 1 beta, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral. Lee¹⁹ demostró, en 39 enfermos portadores de la forma grave de influenza A, la hipercitocinemia que correlaciona con la gravedad de la enfermedad y de la lesión pulmonar y con la hiperactivación de la proteína C cinasa activada por mitógeno p-38 en linfocitos CD4, evento molecular que puede atenuarse al disminuir la carga viral con antivirales.

La inflamación induce la activación de la coagulación, lo que se traduce clínicamente en un estado protrombótico. Keller²⁰ demostró, en un modelo murino de influenza, un estado procoagulable y antifibrinolítico intenso caracterizado por incremento en la generación de trombina, depósito de fibrina en la microcirculación, fibrinólisis y disminución en la capacidad para generar proteína C, hallazgos semejantes a los que se presentan en sepsis.²¹

El caso del paciente descrito en este reporte tuvo síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), choque vasodilatado con requerimiento de dosis elevadas de vasopresores, leucopenia, linfopenia, hipoperfusión tisular, acidosis láctica, elevación de los niveles de dímero D, proteína C reactiva (PCR) y disfunción orgánica múltiple, que

cumplen con los criterios diagnósticos de sepsis grave y choque séptico en su fisiopatología, presentación y patrón evolutivo.²²⁻²⁶ La sepsis grave y el choque séptico de origen bacteriano y las variantes graves de influenza A (H1N1, H5N1) cursan con hipercitocinemia y alteración inmunológica debido a la activación de la inmunidad innata (receptores Toll), en caso de la sepsis bacteriana por la endotoxina bacteriana y en la influenza por el virus *per se* y sus antígenos. La variabilidad individual relacionada con la intensidad de la activación de la inmunidad innata y respuesta inflamatoria tiene una estrecha relación con los polimorfismos genéticos, lo que se ha descrito para sepsis e influenza, lo que explica, en parte, la heterogeneidad en la presentación clínica de estas dos entidades.²⁷⁻³⁰

La lesión pulmonar aguda secundaria a lesión alveolar y epitelial, edema y hemorragia pulmonar, se manifestó en nuestro paciente por la salida de gran cantidad de material sero-hemático durante la intubación, infiltrados pulmonares extensos e hipoxemia resistente. La proteína C reactiva y procalcitonina fueron los marcadores de inflamación y el dímero D como marcador de fibrinólisis, sus sus concentraciones séricas correlacionaron estrechamente con la extensión de la lesión pulmonar, la gravedad de la enfermedad y las disfunciones orgánicas. El tratamiento con proteína C activada recombinante humana (PCArH) correlacionó con la mejoría del enfermo, que se manifestó con incremento en el índice de oxigenación, disminución de los puntajes de APACHE, SOFA y de las concentraciones séricas de PCR y dímero D, lo que está en estrecha relación con el efecto antiinflamatorio, profibrinolítico e inmunomodulador de la PCArH.^{31,32} Este comportamiento es muy semejante a lo descrito en sepsis y choque séptico bacteriano.³³

CONCLUSIÓN

Con base en la evidencia científica puede inferirse que la variante grave de la influenza humana AH1N1 es resultado de la interacción entre la carga viral y antígenos virales con la inmunidad innata con base en los polimorfismos genéticos, lo que resulta en una intensa reacción proinflamatoria y procoagulante con alteración de la inmunidad que llevan al enfermo a desarrollar muy rápidamente hipoperfusión tisular, lesión pulmonar aguda y disfunción orgánica múltiple. Esta variante de influenza es semejante en su fisiopatología y presentación clínica

a la sepsis grave y choque séptico, compartiendo en común varios mecanismos moleculares de lesión celular y microcirculatoria, por lo que puede deducirse que el virus de la influenza humana AH1N1 es un disparador y causa de sepsis, sepsis grave y choque séptico. Por lo anterior, es decisivo investigar la repercusión, efectividad y seguridad de diversas alternativas profilácticas y terapéuticas dirigidas a varios eslabones de la cadena fisiopatogénica de esta variante de influenza, en especial la interacción entre vacunas,³⁴ antivirales,³⁵ estatinas³⁶ y la proteína C activada recombinante humana,³⁷ esta última por su potente efecto inmunomodulador y citoprotector. Así, estaremos preparados para enfrentar y contener una potencial crisis respiratoria masiva de mayores proporciones de la que enfrentamos recientemente. También para evaluar en la población los polimorfismos genéticos que incrementan la susceptibilidad a adquirir la infección y a padecer la forma grave de influenza humana AH1N1, ya que de esta manera se podrán dirigir de una manera más racional las diferentes estrategias terapéuticas a los grupos de más riesgo.

REFERENCIAS

- Solovyov A, Palacios G, Brieset T, Lipkin WI, Rabadan R. Cluster analysis of the origins of the new influenza A (H1N1) virus. *Euro Surveill* 2009;14:19244-19246.
- Rabadan R, Levine AJ, Krasnitz M. Non-random reassortment in human influenza A viruses. *Influenza Other Respi Viruses* 2008;2:9-22.
- Nelson MI, Viboud C, Simonsen L, et al. Multiple reassortment events in the evolutionary history of H1N1 influenza A virus since 1918. *Plos Pathog* 2008; 29;4:e1000012.
- Zhou NN, Senne DA, Landgraf JS, et al. Genetic reassortment of avian, swine, and human A viruses in American pigs. *J Virol* 1999;73:8851-8856.
- World Health Organization (WHO). Pandemic (H1N1) 2009. Update 74. http://www.who.int/csr/don/2009_11_13/en/index.html
- Secretaría de Salud. Situación actual de la epidemia http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_301009.pdf
- Gu J. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: A molecular pathology study. *Lancet* 370:1137-1145.
- Trammell RA, Toth LA. Genetic susceptibility and resistance to influenza infection and disease in humans and mice. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8:515-529.
- Baas T, Baskin CR, Diamond DL, Garcia-Sastre A, et al. Integrated molecular signature of disease: analysis of influenza virus-infected macaques through functional genomics and proteomics. *J Virol* 2006;80:10813-10828.
- Baskin CR, Brielefeldt-Ohmann H, Tumpey TM, et al. Early and sustained innate immune response defines pathology and death in nonhuman primates infected by highly pathogenic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 3455-3460.
- Sládkova T, Kostolanský F. The role of cytokines in the immune response to influenza A virus infection. *Acta Virol* 2006;50:151-162.
- Us D. Cytokine storm in avian influenza. *Mikrobivol Bul* 2008; 42: 365-380.
- Maines TR, Szretter KJ, Perrone L, Belser JA, Bright RA, Zeng H. Pathogenesis of emerging avian influenza viruses in mammals and the host innate immune response. *Immunol Rev* 2008;225:68-94.
- Sandbulte MR, Boon AC, Webby RJ, Riberdy JM. Analysis of cytokine secretion from human plasmacytoid dendritic cells infected with H5N1 or low-pathogenicity influenza viruses. *Virology* 2008;381:22-28.
- Zhou J, Law HK, Cheung CY, Nq IH, Peiris JS, Lau YL. Differential expression of chemokines and their receptors in adult and neonatal macrophages infected with human or avian influenza viruses. *J Infect Dis* 2006; 194:61-70.
- Chan MC, Chung CY, Chui WH, Tsao SW, Nicholls JM, Chan YO, et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2005;6:135-141.
- Mock CK, Lee DC, Cheung CY, Peiris M, Lau AS. Differential onset of apoptosis in influenza A virus H5N1- and H1N1-infected human blood macrophages. *J Gen Virol* 2007;88:1275-1280.
- Wang G, Zhang J, Li W, et al. Apoptosis and proinflammatory cytokine responses of primary mouse microglia and astrocytes induced by human H1N1 and avian H5N1 influenza viruses. *Cell Mol Immunol* 2008;5:113-120.
- Lee N, Wong CK, Chan PK, Lun SW, Lui G, Wong B, et al. Hypercytokinemia and hyperactivation of phospho-p38 mitogen-activated protein kinase in severe human influenza A virus infection. *Clin Infect Dis* 2007; 45:723-731.
- Keller TT, van der Sluijs KF, de Kruif MD, Gerdes VE, Meijers JC, Florquin S, et al. Effects on coagulation and fibrinolysis induced by influenza in mice with a reduced capacity to generate activated protein C and a deficiency in plasminogen activator inhibitor type 1. *Cir Res* 2006;11:1261-1269.
- Levi M. The coagulant response in sepsis. *Clin Chest Med* 2008;29:627-642.
- Horner C, Bouchon A, Bierhaus A, Nawroth PP, Martin E, Bardenheuer HJ, et al. Role of the innate immune response in sepsis. *Anaesthesist* 2004;53:10-28.
- Cinell I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009;37:291-304.
- Tsujimoto H, Ono S, Efron PA, et al. Role of Toll-like receptors in the development of sepsis. *Shock* 2008;29:315-321.
- Annane D, Bellissant E, Cavillon JM. Septic Shock. *Lancet* 2005;365:63-73.
- Marshall JC. Biomarkers of Sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8:351-357.
- Kash JC, Tumpey TM, Proll SC, Carter V, et al. Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus. *Nature* 2006;443:578-581.

28. Fornek JL, Karth MJ, Katze MG. Use of functional genomics to understand influenza-host interactions. *Adv Virus Res* 2007;70:81-100.
29. Henckaerts L, Nielsen KR, Steffensen R, Van Steen K, Mathieu C, Giuliotti A. Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37:192-201.
30. Kumpf O, Schumann RR. Genetic influence on bloodstream infections and sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 Suppl 1:S44-S50.
31. Liaw PC. Endogenous protein C activation in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:S214-S218.
32. Cerchiara E, Tirindelli MC, Giannetti B, Dicuozzo G, Avvisati G. The numerous properties of the anticoagulant protein C. *Clin Ter* 2007;158:181-187.
33. Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy. *Anaesthesist* 2006;55:835-845.
34. Jennings LC, Monto AS, Chan PK, Suzcs TD, Nicholson KG. Stockpiling prepandemic influenza vaccines: a new cornerstone of pandemic preparedness plans. *Lancet Infect Dis* 2008;8:650-658.
35. Oshitani H, Kamigaki T, Suzuki A. Major issues and challenges of influenza pandemic preparedness in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2008;14: 875-880.
36. Fedson DS. Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;43:199-205.
37. Mann HJ, Short MA, Schlichting DE. Protein C in critical illness. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1089-1096.

Melanoma maligno intrarraquídeo en el embarazo: reporte de un caso

Marcela Pelayo-Nieto,* Lorena Ruvalcaba-Ortega,** Sergio Emilio Prieto-Miranda, *** Ezequiel Vélez-Gómez,**** Ramiro López-Elizalde*

RESUMEN

El melanoma en el sistema nervioso central representa 1% de los casos de melanoma y sólo 10% de los tumores melánicos malignos en este sitio son primarios. El primer caso de melanoma espinal primario se describió en 1960. Se comunica el caso de una paciente con melanoma intrarraquídeo, embarazada, joven, sin factores de riesgo asociados. Esta presentación clínico-patológica no había sido descrita en la bibliografía médica. Se trató de una mujer de 23 años de edad, que cursó con 28 semanas de gestación, que ingresó al hospital por dificultad respiratoria y paraparesia flácida. El interrogatorio y la exploración física fueron compatibles con síndrome de cauda equina. La resonancia magnética detectó una neoplasia que sustituye S1-S3. En la cirugía se encontró un tumor intrarraquídeo, color negro intenso, que infiltraba las estructuras paravertebrales, no viable para la exéresis. El reporte histopatológico confirmó que se trataba de un melanoma maligno.

Conclusiones: de 4 a 5% de todos los melanomas primarios no derivan de piel. El caso que aquí se reporta es de una paciente con melanoma intrarraquídeo en el embarazo cuya lesión primaria no se detectó previamente. La bibliografía revisada no confirma la relación entre melanoma extracutáneo y embarazo. Se reporta una situación clínica de muy baja incidencia y se concluye como diagnóstico: melanoma intrarraquídeo como probable malignidad primaria.

Palabras clave: embarazo, melanoma maligno intrarraquídeo, sistema nervioso central, síndrome de cauda equina.

ABSTRACT

The central nervous system melanoma represents 1% of all melanoma cases and only 10% of malignant melanomas in this site are primary. The first case of primary spinal melanoma was described in 1960 and to date, this lesion is extremely rare. We report a case of intraspinal melanoma in a young, pregnant woman, without associated risk factors. This clinical-pathological presentation has not been described before in the sources reviewed.

This clinical case is about a 23 year old woman with 28 weeks of pregnancy, admitted with dyspnea and flaccid paraparesis, the clinical history and medical examination were compatible with cauda equine syndrome. MRI identified a neoplasm at S1-S3. In surgery we found a deep black intraspinal tumor, infiltrating paravertebral structures, not viable for excision. The histopathological report confirmed malignant melanoma.

Conclusions: 2-5% of all primary melanomas do not come from skin. We present a pregnant patient with an intraspinal melanoma, in which a source could not be identified. The reviewed literature does not confirm a relationship between extra-cutaneous melanoma and pregnancy.

We reported a clinical situation with a very low incidence and we concluded the diagnosis of intraspinal melanoma as a probable primary malignancy.

Key words: Pregnancy. Intraspinal malignant melanoma. Central Nervous System. Cauda Equine Syndrome.

* Departamento de Neurocirugía, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

** Unidad de Cuidados Intensivos, División de Medicina Interna Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

*** Unidad de Cuidados Intensivos, División de Medicina Interna Nuevo Hospital Civil y Jefatura de Educación e Investigación del Hospital General Regional 46 Lázaro Cárdenas, Instituto Mexicano del Seguro Social

**** Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

Correo electrónico: serpri@avantel.net

Recibido: 23 de febrero de 2010. Aceptado: junio, 2010

Este artículo debe citarse como: Pelayo-Nieto M, Ruvalcaba-Ortega L, Prieto-Miranda SE, Vélez-Gómez E, López-Elizalde R. Melanoma maligno intrarraquídeo en el embarazo: reporte de un caso. Med Int Mex 2010;26(5):508-511.

www.nietoeditores.com.mx

Correspondencia: Dr. Sergio E. Prieto Miranda. Av. Lázaro Cárdenas 2063, colonia Morelos, Guadalajara 44910, Jalisco, México.

El melanoma maligno surge de los melanocitos originados de la cresta neural y puede aparecer en cualquier órgano con melanoblastos.¹ A veces puede desarrollarse en mucosas como: el intestino, esófago, mucosa vulvar o en estructuras relacionadas con el sistema nervioso central, como las meninges.² En 1859, Virchow mostró que los melanomas primarios del sistema nervioso central se desarrollan de melanoblastos localizados en las leptomeninges.^{3,4} Desde entonces se han reportado muy pocos casos de melanoma en el sistema nervioso central, que representan aproximadamente 1% de todos los casos de melanoma. En 1906 Hirschber describió el primer melanoma espinal primario;^{3,5} hasta la fecha, esta lesión es extremadamente rara.⁵ El 90% de los tumores melánicos malignos del sistema nervioso central son de origen metastásico, mientras que 10% son tumores melánicos primarios y éstos pueden clasificarse en tres grupos: melanomas malignos del parénquima cerebral o espinal, melanoblastosis meníngea y tumores neuroblásticos pigmentados.^{3,6} El melanoma primario de médula espinal ocurre más frecuentemente en la edad media y puede afectar a uno y otro sexo por igual; el síntoma predominante es la compresión de la médula espinal.⁵ Es poco común encontrar referencias sobre melanoma maligno sin afectación al sistema nervioso y casi anecdótico encontrarlo en el embarazo. No ha sido posible concluir que el embarazo aumente el riesgo de melanoma cutáneo o empeore su pronóstico. El objetivo de este reporte es dar a conocer la singularidad de un caso de melanoma intrarraquídeo (un sitio inusual), en una paciente gestante, joven, y sin factores de riesgo asociados.

REPORTE DEL CASO

Paciente femenina de 23 años de edad, con tres embarazos y dos partos, con 28 semanas de gestación. Acudió al hospital por dificultad respiratoria y paraparesia flácida. Tenía el antecedente de traumatismo en la región coccígea dos años previos, posteriormente cursó con: lumbalgia crónica, parestesias y debilidad muscular progresiva de miembros pélvicos e incontinencia de esfínteres que la postraron en cama, nunca fue estudiada previamente. Durante todo su embarazo cursó con incapacidad para la deambulacion. La exploración física mostraba hipotrofia de extremidades inferiores, reflejos osteotendinosos abo-

lidos, fuerza y sensibilidad disminuidas. El producto del embarazo sin datos de sufrimiento fetal.

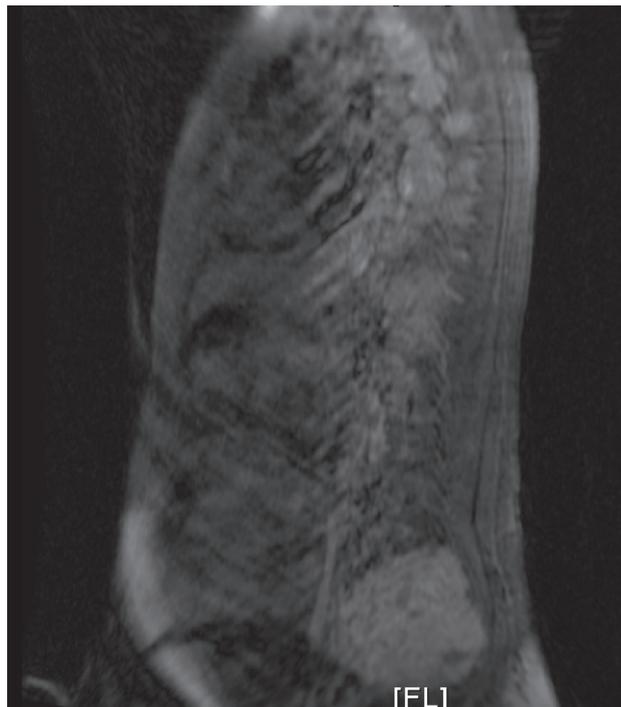
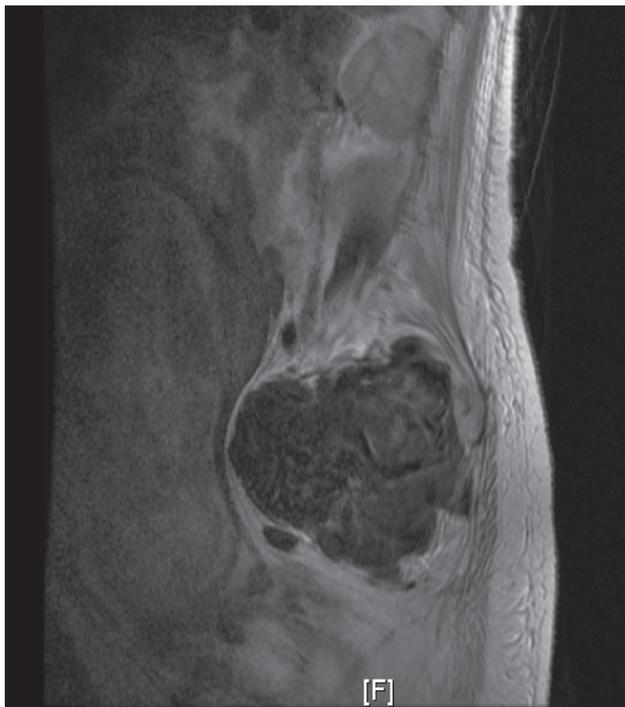
La paciente ingresó a la unidad de cuidados intensivos por sospecha de tromboembolia pulmonar. La tomografía de tórax mostró lesiones nodulares con patrón arrosariado que afectaban la arteria pulmonar y datos sugerentes de metástasis pulmonares. Ante esos hallazgos y la evidencia de afección medular, se solicitó una resonancia magnética de la columna lumbar, que detectó un tumor que sustituyó por completo S1-S3 (Figuras 1 y 2). Se solicitó la valoración e intervención quirúrgica por parte de los neurocirujanos. Durante el procedimiento quirúrgico se encontró un tumor intrarraquídeo, de consistencia firme, no aspirable, de color negro intenso que teñía el textil quirúrgico, sugerente de un melanoma con infiltración a las estructuras paravertebrales, sin plano de clivaje. Se consideró no viable para su exéresis, por lo que sólo se obtuvo biopsia. El reporte histopatológico confirmó que se trataba de un melanoma maligno. (Figura 3)

La paciente persistió con insuficiencia respiratoria y deterioro progresivo. Se inició la ventilación mecánica asistida y se decidió interrumpir el embarazo por vía abdominal. La inestabilidad hemodinámica severa continuó hasta su muerte en el octavo día de estancia intrahospitalaria.

DISCUSIÓN

El melanoma maligno extracutáneo es un tumor raro, con diversas presentaciones clínicas y pronóstico adverso. El 4-5% de todos los melanomas primarios no derivan de piel.⁷ Nosotros reportamos una paciente con melanoma maligno intrarraquídeo en el embarazo, cuya lesión primaria no pudo detectarse y lo acompañamos de una revisión sistemática de la bibliografía. De acuerdo con la información obtenida, son escasos los reportes de melanoma maligno intrarraquídeo, lo que resulta de gran interés para dar a conocer este caso. La paciente debutó con signos y síntomas de síndrome de cauda equina, como antecedente sólo tenía haber sufrido un traumatismo en esa región, sin evidencia clínica de lesiones melanocíticas en la piel mucosa o las estructuras extravertebrales.

La clasificación de Hayward para el diagnóstico de melanoma espinal primario aún se utiliza y se basa en la ausencia de melanoma fuera del sistema nervioso central y su confirmación histológica.⁶ Larson publicó



Figuras 1 y 2. Resonancia magnética de columna dorsal y lumbosacra. Se observa un tumor a nivel lumbosacra, hipointenso en T1 y brillante en T2, que infiltra estructuras paravertebrales y metástasis en la columna dorsal y pulmones.

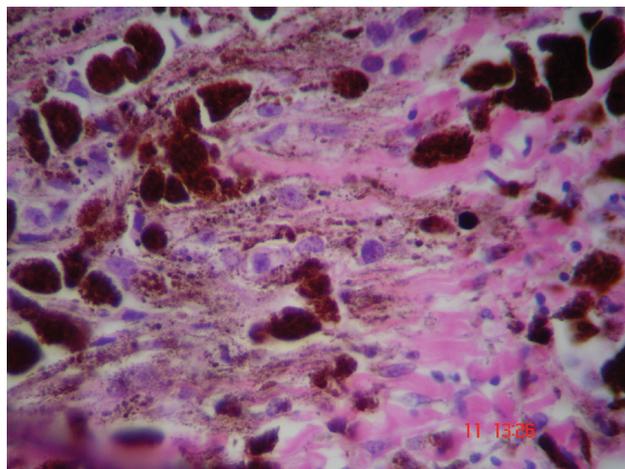


Figura 3. Se aprecian células melánicas con núcleos redondos vesiculosos, núcleos prominentes, citoplasma anfófilo y rodeado de abundantes células con gránulos gruesos de pigmento melánico. H&E 400X

que el tiempo promedio entre los primeros síntomas y el descubrimiento del tumor es de entre tres meses y ocho años en sus casos, mientras que Hirano encontró que este

periodo puede ser desde tres semanas hasta dos años.^{3,8} Por su parte, Salame señala que las edades de los pacientes se encuentran entre 47 y 76 años. Por lo que se refiere al caso discutido, es difícil precisar el inicio exacto de los síntomas, puesto que la paciente atribuía la fatiga y la debilidad de las extremidades inferiores al curso de su embarazo. La paciente ingresó al hospital con un cuadro de dificultad respiratoria y ataque al estado general por diseminación de la enfermedad. Su deterioro fue rápido: en una semana se agregaron otras complicaciones que la llevaron a la muerte. Desafortunadamente no fue posible la autopsia por falta de consentimiento de la familia. Hasta el momento, la bibliografía revisada no ha sido contundente en confirmar la hipótesis de un aumento en la incidencia de melanoma cutáneo y embarazo, y menos aún la relación entre melanoma extracutáneo y embarazo. Con este argumento y de acuerdo con el contexto se reporta una situación clínica de muy baja incidencia y se concluye como diagnóstico: melanoma intrarraquídeo como probable tumor primario en una paciente embarazada, joven y sin factores de riesgo asociados.

REFERENCIAS

1. Oluigbo CO, Cooke SR, Flynn PA, Choudhari KA. Primary malignant melanoma of the cerebellopontine angle: a diagnostic dilemma: Case report. *Neurosurgery* 2006;59(6):E1336.
2. Salame K, Merimsky O, Yosipov J, Reider-Groswasser I, Chaitchik S, Ouaknine GE. Primary intramedullary spinal melanoma: Diagnostic and treatment problems. *J Neurooncol* 1998;36:79-83.
3. Francois P, Lioret E, Jan M. Primary spinal melanoma: Case report. *Br J Neurosurg* 1998;12(2):179-182.
4. Lee CJ, Rhee DY, Heo W, Park HS. Primary leptomeningeal malignant melanoma. *J Korean Neurosurg Soc* 2004;36:425-427.
5. Farrokh D, Fransen P, Faverly D. MR findings of a primary intramedullary malignant melanoma: Case report and literature review. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1864-1866.
6. Hayward RD. Malignant melanoma and the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:526-530.
7. Hussein MR. Extracutaneous malignant melanoma. *Cancer Invest* 2008; 26(5):516-534.
8. Larson TC, Houser OW, Onofrio BM, Piepgras DG. Primary spinal melanoma. *J Neurosurg* 1987;66:47-49.

Diabetes mellitus y su asociación con cáncer de páncreas en el anciano: reporte de caso y revisión de la bibliografía

René Bourlon Cuellar, Micaela Martínez Balbuena, Wisthon Moreira Vera, Pamela Salcido de Pablo, Pamela Vázquez Gutiérrez

RESUMEN

La relación entre diabetes mellitus y cáncer pancreático ha sido motivo de estudio durante muchos años. En 50% de los pacientes con cáncer de páncreas esporádico se ha encontrado la concomitancia con diabetes mellitus, de ellos, la mitad se diagnostica al mismo tiempo o enseguida del diagnóstico de cáncer. Existe ocho veces más riesgo de padecer cáncer pancreático en pacientes ancianos con diabetes mellitus de reciente inicio. La patogenia de diabetes mellitus asociada con cáncer pancreático y los mediadores bioquímicos se desconocen. Se piensa que puede ser por destrucción de la glándula por el tumor. Se sugiere que la patogenia puede deberse a disfunción de células B; este defecto es el primario asociado con cáncer. Debido a su baja incidencia no se realiza la detección temprana y, por consiguiente, mal pronóstico al momento del diagnóstico.

Palabras clave: diabetes mellitus, cáncer de páncreas, células beta, estado hiperosmolar

ABSTRACT

The relationship between Diabetes Mellitus and Pancreatic Neoplasm has been a reason of discussion for several years. In about 50% of patients first studied for Sporadic Pancreatic Neoplasm the diagnosis of Diabetes Mellitus has been found, of which half are diagnosed at the same time, or briefly after. There is an eight fold time risk for developing Pancreatic Neoplasm in elderly with recent diagnosis of Diabetes Mellitus. The association between these two entities is not fully understood. It is thought that it may be in relation to glandular destruction by the tumor. It is suggested that the Beta cells dysfunction is the primary pathogenic defect associated. Because of its low incidence, the early diagnosis it's not done, and in consequence has a poor prognosis.

Key words: Diabetes Mellitus, Pancreatic Neoplasm, Beta cells.

Paciente femenina de 82 años de edad, viuda, residente y originaria de la Ciudad de México con los siguientes antecedentes: niega carga genética para diabetes mellitus o neoplasias. Alimentación adecuada en calidad y cantidad, tabaquismo, alcoholismo o toxicománias negados; es sedentaria, cuenta con esquema de inmunización básico completo, no refiere vacunas recientes. Antecedentes personales patológicos: trombosis venosa profunda, osteoartrosis degenerativa, canal lumbar estrecho, hipertensión arterial sistémica, fibrilación auricu-

lar, histerectomía total abdominal, colocación de prótesis de cadera derecha. Los medicamentos que actualmente toma son: irbesartan 300 mg/día, amlodipino 5 mg cada 12 h, espironolactona 25 mg al día, furosemida 20 mg por vía oral cada tercer día, digoxina 0.25 mg/día, pantoprazol 40 mg por vía oral cada 24 h, cinarizina 75 mg por vía oral cada 24 h, amitriptilina 25 mg por vía oral cada 24 h, hiosmina/esperidina 450/50 mg por vía oral cada 24 h.

El padecimiento actual se inició en noviembre de 2007, al presentar cuadro de síncope, sin otros datos atenuantes o exacerbantes, por eso acudió a la realización de estudios, encontrándose en fibrilación auricular con datos de bajo gasto, que revirtieron con digitálicos. En esa ocasión se le realizó ecocardiograma y TAC de abdomen, que se encontraron dentro de parámetros normales. El 8 de diciembre de 2008 tuvo lipotimia en una ocasión, sin otros síntomas atenuantes o exacerbantes, por lo que acudió a valoración por su médico tratante. En el consultorio se le detectó glucemia capilar de 396 mg/dL, por eso se decidió su ingreso para valoración y estudio. A la exploración

Hospital Ángeles Pedregal

Correspondencia: Dr. René A Bourlon Cuellar. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna. México 10700, DF.
Recibido: 17 de abril, 2010. Aceptado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Bourlon-Cuellar R, Martínez-Balbuena M, Moreira Vera W y col. Diabetes mellitus y su asociación con cáncer de páncreas en el anciano: reporte de caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2010;26(5):512-515.

www.nietoeditores.com.mx

física se le encontraron los signos vitales: tensión arterial 130/90 mmHg, frecuencia cardiaca 75 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, temperatura de 36°C. Destacaron los ruidos cardiacos rítmicos y regulares con desdoblamiento fisiológico de S2. El resto de la exploración fue sin datos patológicos.

Durante su estancia intrahospitalaria continuó con hiperglucemia de difícil control, por lo que se le indicó sitagliptina/metformina 50/850 mg por vía oral cada 24 horas, glimepirida 4 mg por vía oral cada 24 horas, acenocumarina 1 mg por vía oral cada 24 horas e insulina rápida SC en esquema.

Se le realizaron estudios de laboratorio y gabinete que reportaron: hiperglucemia con glucosa de 502 mg/dL, hiponatremia con Na 132 (Na_c 138), EGO con glucosa mayor de 1000 mg/dL, cetonas 40 mg/dL, y bacterias moderadas. Se solicitó Ca-19-9 elevado en 40.6 (0-37). La telerradiografía de tórax se mostró sin alteraciones aparentes. Por los resultados de Ca19-9 se le realizó una TAC de abdomen que reportó degeneración quística en la cabeza del páncreas. PET-CT, sin zonas con captación.

No se realizó biopsia pancreática por motivos familiares, por lo que el 17 de octubre de 2009 la paciente se dio de alta con tratamiento médico. A los cuatro meses la paciente falleció por carcinoma de páncreas metastásico mediante necropsia.

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 se conoce desde la Antigüedad como una enfermedad caracterizada por elevación de las concentraciones plasmáticas de glucosa; sin embargo, se conoce hoy en día que se trata de un proceso complejo que incluye alteración del metabolismo de los lípidos y de las proteínas, con daño vascular generalizado. En los ancianos, la glucohomeostasis es más susceptible de originar anormalidades que en el joven; sin embargo, lo que observamos con más frecuencia son las degeneraciones vasculares y nerviosas, como la aterosclerosis, la neuropatía, la nefropatía y la retinopatía. Quizá el principal factor de riesgo de diabetes mellitus sea la herencia; sin embargo, otros factores de riesgo, como la obesidad y la dieta juegan un papel, por lo que esta enfermedad es de origen multifactorial. La incidencia de diabetes mellitus en los ancianos aumenta notoriamente hasta en 50% en los mayores de 65 años, y en Estados Unidos la incidencia es de 18% en

ancianos, mientras que en México tiene un incremento anual de 41.1%, entre toda la población, y en los adultos mayores la incidencia es de 40%, con expectativas que al finalizar el 2010, la incidencia sea de 50%, por lo que se convertirá en un problema de salud pública.

La morbilidad y mortalidad aumentan con el envejecimiento del tejido adiposo, de leptina y la amilina, las cuales incrementan las concentraciones de glucosa posprandial en los ancianos y el síndrome de resistencia a la insulina. A partir de 1920 se supo que las concentraciones de glucosa aumentan con la edad, pero hasta últimas fechas se ha encontrado la causa de tales cambios, que es por la glucotoxicidad, con la diuresis osmótica que lleva al paciente a la deshidratación, predisposición a la enfermedad de Alzheimer, hipertensión arterial, infecciones, menor tolerabilidad de las sulfonilureas y disminución de la calidad de vida. Generalmente evoluciona en forma asintomática entre la población de ancianos, y en muchas de las ocasiones, lo que observamos son manifestaciones relacionadas con las complicaciones, nefropatía o retinopatía. Sin embargo, es frecuente encontrar pacientes en estado hiperosmolar, con glucemia superior a 500 mg, hipernatremia, delirium, elevación de azoados y un proceso infeccioso generalmente pulmonar o de las vías urinarias.

La triada de polidipsia, poliuria, polifagia casi nunca se observa; sin embargo, se encuentran individuos que refieren no ser los de antes, anorexia y pérdida de peso inexplicable, hipodipsia, disminución de agudeza visual, trastornos mentales, propensión a caídas, depresión, hipoglucemia en ocasiones resistente al tratamiento, disfunción eréctil, infecciones por *Candida*, hipotensión postural, neuropatía autonómica, y grandes problemas sociales y familiares.

El laboratorio es la principal arma para el diagnóstico de diabetes mellitus porque demuestra la elevación de la glucemia, pero hay que observar algunos criterios en las cifras para poder diagnosticar adecuadamente a un sujeto año.

Los criterios diagnósticos son los que señala la American Diabetes Association (ADA) y la NOM: cuadro clínico sugerente, más glucemia superior a 200 mg; glucemia de ayunas superior a 126 mg; glucosa posprandial de dos horas superior a 200 mg. El tratamiento debe realizarlo un equipo multi e interdisciplinario con la participación del endocrinólogo, médico internista geriatra,

psicólogo, nutriólogo, trabajador social y la familia, debe tener como meta la reducción de las cifras de glucosa a concentraciones de 120 a 140 mg en ayunas. Como el paciente se encuentra hospitalizado y generalmente con complicaciones, se prefiere el manejo con insulina simple bajo un esquema de administración acorde con las cifras de glucemia capilar. Cuando el paciente está estable se trata con insulina de acción intermedia y si se logra estabilizarlo con menos de 30 unidades de insulina intermedia, se procede a cambiar a hipoglucemiantes orales del tipo de las sulfonilureas, que en el anciano son de primera elección: tolbutamida, glibenclamida, glipizida gliburida y glimepirida y neteglinida, estos últimos con costos muy elevados. Se excluyen las biguanidas, con vida media muy prolongada, porque ocasionan hipoglucemia. Medicamentos como la acarbosa son muy mal tolerados por los ancianos. Los nuevos fármacos, no disponibles en el cuadro básico, han demostrado ser excelentes, como la troglitazona, pero el costo es muy elevado. No debe olvidarse el tratamiento de otros estados morbosos concomitantes.

La diabetes mellitus, como manifestación inicial en carcinoma de páncreas en el anciano, al realizar un abordaje de los factores de riesgos relacionados con carcinoma de páncreas se encuentra que es más frecuente en varones, en una proporción de 1.7:1, con incidencia máxima entre 65 y 80 años. Entre los presuntos factores de riesgo destacan las dietas ricas en grasa de origen animal, el tabaquismo, pancreatitis crónica, sustancias carcinógenas relacionadas con las industrias del petróleo y químicas, diabetes mellitus de larga evolución, ciertas afecciones hereditarias, como la pancreatitis hereditaria, el síndrome de neoplasia múltiple tipo I, el cáncer de colon hereditario sin poliposis, el síndrome de Von Hippel-Lindau, la ataxiatelangiectasia y el síndrome del melanoma de nevo atípico familiar. Las formas más habituales de presentación del cáncer de páncreas son: síntomas sugerentes de enfermedad biliar, pérdida de peso importante y progresiva, habitualmente acompañada de dolor abdominal inespecífico y diabetes mellitus tipo 2, en ausencia de historia familiar de diabetes, dolor abdominal pseudoulceroso, sin alteraciones endoscópicas.

Los presuntos signos del cáncer de páncreas incluyen: dolor; es el síntoma más prevalente. Se localiza en la sección superior o media del abdomen (epigastrio e hipocondrio derecho). Caracterizado por ser continuo y sordo; disminuye en sedestación, con el tronco inclinado hacia delante, y empeora con el decúbito. En ocasiones puede causar dolor grave en la

zona media-superior de la espalda. Ictericia: es un síntoma frecuente en este tipo de tumor, y aparece en al menos 50% de los pacientes, sobre todo cuando hay ampolla de Vater. Es habitual en los tumores localizados en la cabeza de páncreas, cercano al conducto colédoco, ya que comprimen la vía biliar. Se acompaña de prurito, coluria y acolia. En las neoplasias de cuerpo o de cola aparece cuando el tumor se ha extendido intrapancreáticamente y más allá del territorio pancreático (adenopatías en el hilio hepático o metástasis). Pérdida de peso: es común adelgazar sin planearlo o inesperadamente, y continuar adelgazando en los meses siguientes. Se asocia con anorexia y astenia importantes. La pérdida de peso puede verse influida, a su vez, por malabsorción subclínica. Es habitual en tumores de cuerpo y de cola del páncreas. Hay digestión incompleta de grasa cuando el cáncer bloquea el paso del jugo pancreático al intestino, el paciente podría tener problemas para digerir alimentos ricos en grasas, lo que puede dar lugar a heces de color pálido, gruesas, grasosas y que flotan en el excusado (esteatorrea). Las náuseas y el vómito aparecen si el tumor comprime la parte distal del estómago, causando un bloqueo parcial del mismo. Estos síntomas empeoran tras las comidas.

Diabetes mellitus o intolerancia a los hidratos de carbono: puede producirse en 80% de los tumores de páncreas exocrinos. En una cuarta parte de los casos la diabetes precede al diagnóstico del tumor. La depresión se registra incluso en 50% de los casos en el momento del diagnóstico. El retraso en el diagnóstico y el empeoramiento progresivo del paciente precipitan la aparición de este síndrome.

Diabetes y cáncer de páncreas: ¿cuál es la relación?

Una revisión de estudios que evalúan la asociación entre diabetes y cáncer de páncreas sugiere que, a pesar de que la diabetes de larga evolución es un factor causal de cáncer de páncreas, la diabetes de nueva aparición en el anciano puede ser una manifestación inicial para el diagnóstico de cáncer de páncreas. Un reciente metanálisis de 17 casos y controles y 19 de cohortes (o de casos y controles anidado) publicados entre 1966 y 2005, señaló que la combinación ajustada por edad, sexo y razón de momios para cáncer de páncreas asociada con la diabetes fue de 1.8 (IC del 95%: 1.7-1.9) y de (RM: 1.5) en pacientes con diabetes de cinco años o más. Sin embargo, la nueva aparición de diabetes causada por el cáncer parece ser un marcador útil de cáncer de páncreas en pacientes clínicamente asintomáticos.

Para la detección temprana de cáncer de páncreas se requiere cribado de pacientes con enfermedad asintomática. Sin embargo, existen dos obstáculos importantes que pueden restringir nuestra capacidad de diagnóstico: ausencia de alto riesgo en estos grupos y falta de sensibilidad y marcador específico para la detección. Un biomarcador con muy alta sensibilidad y especificidad se identifica en el cribado para la población general asintomática, pero es menos probable porque el costo-efectividad es poco práctico. La incidencia ajustada por edad de cáncer de páncreas en individuos de 50 años o más años es de 38 por cada 100,000 habitantes. Debido a estas estadísticas es de particular importancia encontrar más datos clínicos o de gabinete para la detección temprana y manejo oportuno del cáncer de páncreas, tanto en pacientes asintomáticos o no.

Los nuevos datos muestran que hasta 80% de los pacientes son diabéticos o hiperglucémicos y pueden detectarse en la fase pre-sintomática. Se ha demostrado que la hiperglucemia mejora después de la resección del cáncer de páncreas, lo que sugiere que la diabetes es causada por el cáncer. Por el contrario, los pacientes ancianos con diabetes de nueva aparición tienen alrededor de ocho veces mayor riesgo de tener cáncer de páncreas que la población general. El reconocimiento de la diabetes de nueva aparición, como una primera manifestación de cáncer de páncreas, podría llevar al diagnóstico en la fase inicial del cáncer de páncreas.

El cáncer de páncreas tiene un pronóstico sombrío porque sus síntomas específicos sólo se manifiestan en una fase avanzada. Si el cáncer se descubre temprano, la selección deberá efectuarse en individuos asintomáticos. Debido a que la incidencia de cáncer de páncreas es baja, la detección de síntomas de cáncer en la población general no es factible; por lo tanto, la selección tendrá que restringirse a las personas en alto riesgo de esta enfermedad.

Sin embargo, la diabetes tipo 2 es común en la población general y el cáncer de páncreas es relativamente poco frecuente, y las dos formas de diabetes son clínicamente indistinguibles. El éxito de una estrategia de uso de la hiperglucemia o diabetes de nueva aparición, debería ser una proyección, o herramienta para identificar a las personas con alto riesgo de tener cáncer de páncreas asintomático; dependerá en gran medida de nuestra capacidad de diferenciar el cáncer de páncreas asociado con diabetes tipo 2, utilizando algún biomarcador serológico.

No se ha establecido una estrategia de cribado para el cáncer de páncreas esporádico. En vista del hecho de que

los síntomas específicos del cáncer aparecen en una fase tardía de la enfermedad, requerirá la detección temprana de individuos asintomáticos. El cáncer de páncreas es una notable causa de estado diabetogénico, cada vez hay más pruebas de que la diabetes es frecuente, incluso en la fase inicial del cáncer de páncreas asintomático.

Diabetes mellitus en el anciano

Debido a la alta prevalencia de diabetes mellitus en la población general es importante identificar la causa de esta enfermedad en pacientes ancianos. En este caso clínico, la paciente no tenía antecedentes genéticos o personales para diabetes mellitus, y un año previo sin síntomas o signos de enfermedad asociada con diabetes mellitus, además de una tomografía de abdomen sin evidencia de lesiones o alteraciones en la glándula pancreática. Por tal motivo, en los pacientes ancianos con diabetes mellitus de reciente diagnóstico y la probable asociación con cáncer de páncreas, es importante valorar la anatomía del páncreas. Una vez realizando el diagnóstico de diabetes mellitus según los criterios establecidos por la ADA, el seguimiento mediante estudios de gabinete, como la TAC y por laboratorio de marcadores tumorales, como CA 19-9, tal vez servirán para disminuir el riesgo de avance de la enfermedad y evitar el diagnóstico de cáncer de páncreas cuando se presenta clínicamente en estadios tardíos, ya que el pronóstico es muy sombrío a corto plazo.

REFERENCIAS

1. Lerch MM, Zenker M. Developmental and metabolic disorders of the pancreas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2006;35:219-241.
2. Keiji H, Fumiki H. Current treatment strategies for pancreatic cancer in the elderly. *Drugs* 2006;23(5):603-661.
3. Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly Go easy, individualize.
4. Peter S, Spilcke E. Endocrine tumors of the pancreas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2006;35:431-447.
5. Pezilli R, Casadei R, Morselli-Labale S. Is Type 2 Diabetes a risk factor for pancreatic cancer? *JPancreas* 2009;10(6):705-706.
6. Pannala R, Ananda B, Peterson G, et al. New-onset Diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2009;10(1):88-75.
7. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated Diabetes Mellitus: Prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008;134(1):95-101.
8. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134(4):981-987.

Neumonía grave por virus AH1N1: revisión de la bibliografía a propósito de un caso. Actualidades

Martha Gabriela Márquez,* Mayra Sofía Castro,** Asisclo de Jesús Villagómez,*** Saúl Hernández ****

RESUMEN

La influenza estacional es una de las enfermedades infecciosas que cada año origina gran número de infecciones respiratorias; el virus cambia periódicamente, desde 1997 que se presentó el virus H5N1 de origen aviar la amenaza de pandemia de influenza está latente. Recientemente, una nueva cepa viral emergió como agente importante tipo A subtipo H1N1 cepa S-OIV. La influenza es causada por la familia *Orthomixovirus*, la cual posee un solo género: el de los influenza virus, que incluye a los tipos A, B y C. Su mecanismo de transmisión es de persona a persona, persona-fomite-persona. El periodo de incubación es de más de cuatro días con una media de 1.4 días (IC 95%, 1.3 a 1.5). El virus invade las células epiteliales de la vía respiratoria activando los complejos de antígeno anticuerpo, se adhiere a los receptores de mucosa conformados por moléculas de ácido sálico y produce replicación viral. La Organización Mundial de la Salud declaró a la influenza AH1N1 como pandemia en junio del 2009.⁷ Hasta el 24 de enero del 2010, en todo el mundo, había más de 209 países y territorios de ultramar o de las comunidades que habían informado casos de influenza y al menos 14,771 muertes en el mundo. En México existen 70,044 casos confirmados de influenza AH1N1 y 995 muertes. La OMS expresó su confianza en la vacuna y la calificó como la herramienta más importante contra la pandemia. La Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicó, en abril de 2009, las nuevas guías sobre diagnóstico, tratamiento y quimioprofilaxis de la influenza estacional. La emergencia de los diferentes virus resistentes a los antivirales plantea un desafío para un manejo clínico óptimo y tratamiento rápido y adecuado. Nosotros comunicamos un caso clínico de un paciente con neumonía grave más síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) severo causados por el virus A H1N1.

Palabras claves: virus influenza AH1N1, neumonía, oseltamivir .

ABSTRACT

Influenza is an acute respiratory disease, highly contagious, most important in the history of mankind. A new strain of greater importance emerged type A subtype H1N1 strain S-OIV. Influenza is caused by the family Orthomixovirus (Greek ortho: law and myxo: mucins, mucus) which has a single genus: that of the influenza virus, including types A, B and C. Its mechanism of transmission is from person to person, person-fomite-person, from one day before symptoms until 3 to 7 days later. The incubation period is over four days with a mean of 1.4 days (95% CI, 1.3 to 1.5). The virus invades the epithelial cells of the airway by activating complex antigen / antibody, binds to receptors formed by mucus sialic acid molecules and producing replication viral.⁷ WHO declared AH1N1 influenza pandemic in June 2009. Until January 24 2010 worldwide there are more than 209 countries and territories or communities that have reported cases of influenza and at least 14771 deaths worldwide. 70,044 In Mexico AH1N1 confirmed cases of influenza and 995 deaths. The organization expressed its confidence in the vaccine, calling it the most important tool against pandemia. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) published in April 2009 the new guidelines on diagnosis, treatment and chemoprophylaxis of influenza estacional. The emergence of different viruses resistant to antiviral traditional presents a challenge for optimal clinical management and prompt and adecuado. We report a case of severe pneumonia patient with more severe ARDS by influenza A virus H1N1.

Key words: Influenza A/H1N1 virus, Pneumonia, Oseltamivir.

* RV del Curso de Especialización en Medicina Crítica, Hospital Ángeles Clínica Londres.

** Internista Intensivista, Hospital de las Américas del Gobierno del Distrito Federal.

*** Jefe de la UTI, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

**** Intensivista, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Paciente masculino de 37 años de edad, que ingresó a la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria aguda grave, con siete días de evolución de fiebre de 39°C, tos no productiva, cefalea y malestar general. Ocupación electricista, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Su padecimiento

se inició el día 28 de septiembre de 2009 con ataque al estado general, artralgiás, rinorrea hialina, escalofríos, sin fiebre y tos no productiva. Recibió tratamiento con gentamicina y amroxol. La radiografía de tórax del día 28 de noviembre de 2009 se reportó como normal (Figura A). Tres días después volvió a tener fiebre de 38.7° y escalofríos. Se hospitalizó y se le diagnosticó brucelosis y faringoamigdalitis. Durante su estancia hospitalaria presentó disnea progresiva, fiebre continua, tos disneizante con hemoptisis, hipotensión, taquicardia, acrocianosis, cianosis central, sibilancias espiratorias difusas, taquipnea e hipoventilación basal derecha. En la biometría hemática se encontraron 3,800 leucocitos y el resto de determinaciones dentro de la normalidad. Por la evolución tórpida se refirió al Hospital Ángeles Clínica Londres. Ingresó a Urgencias con: tensión arterial de 130/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 132 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 28 respiraciones por minuto, temperatura de 37.2°C, SaO₂ 80% al aire ambiente, prueba rápida de influenza negativa. Con diaforesis, piel y tegumentos pálidos, sin alteración del estado de alerta, leucocitos de 3,700 neutrófilos segmentados 84%, LDH 1498 µ/L, gasometría arterial (GSA) pH 7.49, PaCO₂ 28, PaO₂ 50, EB -1.8, HCO₃ 21.9, A-aDO₂ 455, índice de Kirby 56, SaO₂: 89 %. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria grave.

Debido a la baja saturación de oxígeno (86%) y a la diaforesis se le dio apoyo ventilatorio no invasivo con BIPAP. El manejo inicial fue con: ceftriaxona, claritromicina y oseltamivir (75 mg vía oral c/12 h) por vía oral. El paciente evolucionó rápidamente, con fracaso respiratorio e hipotensión, por eso requirió intubación y ventilación

mecánica, con alto requerimiento de PEEP y de FiO₂, fluidoterapia sin respuesta adecuada, con norepinefrina, sedo-analgésia y relajación neuromuscular, profilaxis antitrombótica. Después de iniciar el monitoreo ventilatorio para evitar la lesión inducida por el propio ventilador, requirió incremento de la presión intratorácica por medio de la PEEP, lo que mejoró la capacidad residual funcional y, en consecuencia, la oxigenación arterial. Se inició con PEEP de 20 cmH₂O, Vt (volumen corriente) 6/kg/peso, FiO₂ al 100%, relación I: E de 1:2 I: E. con presión meseta > 33 cmH₂O. Previamente CPAP de 40 cm H₂O durante 40 segundos. Se produjo mejoría de la oxigenación, con incremento de la PaO₂/FiO₂ de 112, SaO₂ 94%. Respondió a las maniobras de reclutamiento, por lo que no se consideró la posición prona. El taller hemodinámico con un patrón hiperdinámico por sepsis y alteración en la ventilación-perfusión por el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. En el Cuadro 1 se observan los altos requerimientos de FiO₂ y la hipoxemia inicial que mejoró con la PEEP que, de igual manera, tiende a ser alta manteniéndose la relación de PEEP adecuado para FiO₂, tendencia a la leucopenia y al descontrol metabólico. En el Cuadro 2 se muestra, desde el inicio, un patrón hiperdinámico de sepsis, con incremento de los cortos circuitos, evolución durante el primer día de ingreso hasta el noveno día. En la radiografía de tórax se observan infiltrados bilaterales difusos e intersticiales (Figura 1B). La PCR en tiempo real para virus de la influenza AH1N1 resultó positiva. La fibrobroncoscopia y el lavado bronquio-alveolar mostraron secreciones mucohialinas bilaterales escasas, hiperemia generalizada (Figura 1). El cultivo de lavado bronquial con desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa* a las 72 h de



Figura 1. A) Radiografía de tórax normal a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. B) A los ocho días del inicio de los síntomas mostró infiltrado reticular bilateral de predominio para-hiliar e imagen de broncograma aéreo. C) A los cinco días de estancia en la UCI se le encontró infiltrado reticular bilateral basal y un catéter Swan Ganz.

Cuadro 1. Evolución del taller respiratorio de gases arteriales por método de Fick.

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 5	Día 7	Día 9
pH	7.49	7.47	7.44	7.42	7.32	7.45
PaCO ₂ mmHg	28	33.7	43	35	50	49
SaO ₂ (%)	89%	96%	91%	93%	88%	97%
PaO ₂ mmHg	56	78	70	72	64	97
FiO ₂	100%	100%	60%	93%	80%	80%
PEEP cmH ₂	20	20	18	18	18	20
PaO ₂ /FiO ₂	56	78	116	78	80	121
P I	20	20	14	16	15	13
Leucocitos	3700	4500	8600	38 00	14900	12100
Plaquetas	194	197	200	138	280	307
Acido láctico	1	1.5	1	1.3	4	1-1
Creat mg/dL	0.83	1.3	0-67	0.17	0-65	0.74
Gluc mg/dL	129	155	206	183	134	223

PaCO₂ mmHg (presión parcial de dióxido de carbono), SaO₂ (saturación arterial de oxígeno), PaO₂ mmHg (presión arterial de oxígeno) PI (presión inspiratoria), FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno), PEEP (presión tele espiratoria positiva), PaO₂/FiO₂ (índice de Kirby), creat (creatinina plasmática), gluc (glucosa plasmática).

Cuadro 2. Taller hemodinámico por método de Fick y catéter de Swan Ganz

	Día 1 Fick	Día 2 Fick	Día 3 CS-G	Día 5 CS-G	Día 7 CS-G	Día 9 Fick
Q (mL/min)	6.9	6.3	6.4	7.5	7.19	10.5
IC (mL/min)	4.3	3.9	4	4.6	4.4	6.5
POAP	--	--	14	11	15	---
QsQt	26	34	37	40	47	48
D _O ₂ (mL/min)	924	910	995	945	986	1024
V _O ₂ (mL/min)	234	207	92	212	212	113
E _O ₂ (mL/min)	25%	22%	9.2%	22%	21%	11%
RVP mmHg	678	621	357	842	681	435
APACHE II	5	5	5	6	3	12
SOFA	4	4	6	4	6	7

Q (gasto cardiaco), IC (índice cardiaco), POAP (presión de oclusión de la arteria pulmonar), QsQt (cortos circuitos), D_O₂ (disponibilidad de oxígeno), V_O₂ (consumo de oxígeno), E_O₂ (extracción de oxígeno), RVP (resistencias vasculares periféricas), APACHE II (medición en puntaje), SOFA (medición en puntaje).

su toma. Los hemocultivos por punción, catéter central y línea arterial fueron negativos.

En su tercer día en la unidad de cuidados intensivos se observó un deterioro progresivo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Se aumentó la dosis de oseltamivir a 150 mg c/12 h. Mostró patrón hiperdinámico de sepsis. A los siete días el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo persistía, con abundantes secreciones purulentas por la cánula orotraqueal. Se intentó la ventilación en posición prona sin ninguna respuesta. Se agregaron las disfunciones hepática y renal. Se refirió a un

Centro Médico Nacional del IMSS por falta de recursos económicos, en donde falleció a los tres días por insuficiencia respiratoria severa y coagulación intravascular diseminada.

DISCUSIÓN

El término influenza se introdujo en Italia a principios del siglo XV para describir una epidemia atribuida a la influencia de las estrellas; durante el mismo periodo los franceses denominaron la enfermedad como *gripe*

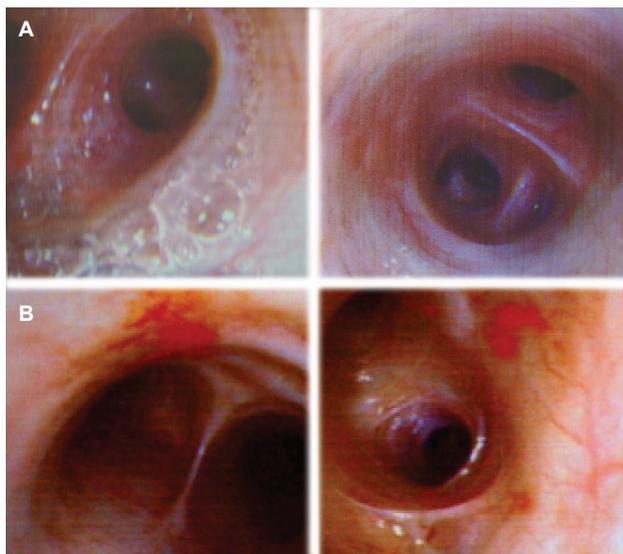


Figura 1. Fibrobroncoscopia: A) realizada en sus dos días de EIH; con secreciones mucohialinas bilaterales e hiperemia generalizada. B) A los ocho días de EIH se realiza nueva broncoscopia con secreciones mucohialinas e hiperemia de la mucosa bilateral y hemorragias pequeñas en la mucosa.

o *influenza*. En 1918 y 1919 se conoció como “gripe española”, que provocó, al menos, 21 millones de muertes.¹ En este caso clínico observamos el comportamiento insidioso de la neumonía por influenza, el difícil reclutamiento alveolar y la poca respuesta ante un tratamiento tardío, así como la necesidad de la alta sospecha clínica desde los primeros síntomas. Enseguida se realiza una investigación en torno a la actual pandemia de influenza.

Epidemiología y aspectos virológicos

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por la familia *Orthomixovirus* (del griego, ortho: derecho y myxo: mucinas, mucus) posee un solo género: el de los virus de la influenza, que incluyen a los tipos A, B y C, compuesto básicamente de proteínas (73%) y cuyo genoma consiste en una única cadena de ARN. De acuerdo con el género encontramos:³

- Los virus de tipo A están sujetos a mutaciones graduales (distanciamiento genético o deriva antigénica) y a cambios repentinos en las proteínas de superficie (saltos antigénicos). Debido a su variabilidad estos virus pueden causar grandes pandemias. Se subclasifican según sus proteínas de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) de la cual depende su capacidad

para provocar formas graves de enfermedad. Este tipo de virus puede presentarse en hasta 144 combinaciones, desde H1N1 hasta H16N9 ya que se han detectado 16 hemaglutininas (H) y 9 neuroaminidasas (N). Este virus tiene la capacidad de infectar a humanos y a algunas especies de animales, como: aves, cerdos, tigres, entre otros.³

- Los virus de tipo B solamente cambian por medio de deriva antigénica y causan epidemias más localizadas.
- Los virus de tipo C son antigénicamente estables y solo causan enfermedades esporádicas.³

El genoma del AH1N1 está formado por moléculas de ARN de una sola cadena divididas en ocho segmentos. Estos segmentos codifican para los distintos componentes del virus, excepto la envoltura lipídica, que el virus toma de las membranas de las células de la vía respiratoria que infecta y en donde se multiplica. Las complicaciones pulmonares por el virus de la influenza se dividen en cuatro categorías:³ 1) Neumonía primaria por influenza, 2) Neumonía por influenza asociada con infección bacteriana sobreagregada, 3) Neumonía por influenza con infección sobreagregada en pacientes inmunocomprometidos, 4) neumonía por influenza con exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁵ (Cuadro 3)

Aspectos clínicos

Su espectro va desde asintomático hasta neumonía grave, aunque la gran mayoría tiene cuadro de gripe típica y se recuperan espontáneamente. Los síntomas más frecuentes son: fiebre de inicio súbito, mialgia, tos, dolor de garganta y de cabeza. Los síntomas respiratorios incluyen: traqueítis, bronquítis y neumonía, también se pueden observar:

Cuadro 3. Complicaciones asociadas con la influenza estacional o pandémica

- Neumonía primaria por influenza
- Neumonía por influenza más infección bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*)
- Neumonía por influenza primaria más infección sobreagregada en pacientes inmunocomprometidos.
- Neumonía por influenza más exacerbaciones de bronquitis crónica, asma y otras enfermedades pulmonares.
- Exacerbaciones de enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva).
- Síndrome de choque tóxico.
- Encefalopatía-encefalitis

vómito, náusea y diarrea. Los pacientes con neumonía por influenza tienen diferentes factores de riesgo, como: ⁶

- Enfermedades respiratorias crónicas, inmunológicas, neurológicas, cardiovasculares, embarazo, diabetes, obesidad mórbida e inmunocompromiso. (Cuadro 4)⁵

Cuadro 4. Factores de riesgo para neumonía por influenza A (N1 H1)

- Gestación
- Sobrepeso-obesidad
- Edad entre 20 y 49 años y menores de dos años
- Uso crónico de esteroides o inmunosupresores, o ambos
- Comorbilidad: diabetes, hipertensión, asma, EPOC, insuficiencia renal crónica, cirrosis, VIH, cáncer
- Uso crónico de aspirina

Los cuadros graves en México se presentan en adultos jóvenes entre 15 y 59 años de edad, y en pacientes con enfermedad pulmonar, insuficiencia cardíaca, obesidad, hipertensión y diabetes, con mayor riesgo de complicación.⁵ Estos cuadros se manifiestan con síntomas en las vías respiratorias bajas, en un promedio de cinco días (hasta 14 días) acompañados de: fiebre, disnea, taquicardia, tos productiva, estertores inspiratorios, sufrimiento respiratorio que puede ser temprano o tardío, leve o severo. Los síntomas gastrointestinales suelen presentarse en solo 5%.^{6,10} Se transmite de persona a persona, principalmente por gotitas contaminadas del virus que se generan al toser, estornudar o hablar, de manera directa (de persona a persona) o contacto indirecto (persona-fomite-persona). El virus sobrevive de 24 a 48 h en superficies no porosas y 8-12 h en superficies porosas (papel o tela).⁶ Las personas severamente inmunocomprometidas y los lactantes pueden difundir el virus durante más tiempo.⁷ El periodo de incubación es de uno a cinco días, en promedio dos días. El periodo infectocontagioso es de un día hasta siete días del inicio de los síntomas.⁹ El periodo de mayor transmisión de la infección es en las primeras 48 h de infección, aun cuando el individuo sea asintomático e incluso pueden difundir el virus desde un día previo hasta siete días posteriores a la aparición de los síntomas.⁷

FISIOPATOLOGÍA

Los cambios histopatológicos en el pulmón se caracterizan por bronquiolitis extensas y alveolitis, edema y hemorragia

focal, cambios que se producen incluso desde las primeras 24 h de la infección. Los neumocitos tipo II son el objetivo principal del virus y las células epiteliales antígeno-positivo se encuentran próximas a los sitios dañados.⁸ El virus causa una masiva y sostenida infiltración de neutrófilos y macrófagos que se asocian con inducción de citocinas proinflamatorias en el pulmón, principalmente IL-6, factor de necrosis tumoral- α , interferón- γ . La penetración del virus al interior de la célula depende de la formación de un endosoma; en su liberación desde el endosoma participa la proteína viral M2 que facilita la entrada de iones de hidrógeno al virión y permite así la fusión y liberación de la nucleocápside al citoplasma. Una vez dentro de la célula, el ARN y las proteínas responsables de la replicación entran al núcleo, donde se replica cada uno de los segmentos. La producción de las diferentes proteínas se realiza en los ribosomas. Luego, suceden el ensamblaje y la liberación de nuevos virus por gemación, con lisis de las células infectadas. La liberación de las nuevas partículas virales es favorecida por la NA, que facilita la diseminación local e infección de células vecinas.^{7,8}

Las células infectadas producen citocinas proinflamatorias y quimosinas, como la interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), IL-6 y IL-8. Estos mediadores activan y reclutan las células en la vía aérea y tejidos adyacentes, y activan los macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T.⁷ Se produce necrosis de las células ciliadas, apoptosis de células ciliadas, proliferación de las células no-ciliadas, alteración del aclaramiento mucociliar, aumento en la secreción mucosa, descamación, infiltración inflamatoria peribronquial, edema en la submucosa y congestión vascular. Esta reacción inflamatoria da una respuesta a la infección, que se interpreta como un exceso de respuesta T-helper-2 o una deficiente respuesta T-helper-1, como expresan las relaciones IL4/interferón gamma e IL10/IL12 elevadas.⁷

COMPLICACIONES

Las complicaciones se dividen en intrapulmonares y extrapulmonares. En la neumonía por influenza tienen una incidencia de 18% de pacientes con diagnóstico de influenza y se asocia más frecuentemente con infecciones bacterianas en 63%. Los gérmenes más comúnmente encontrados son: *Staphylococcus aureus*, incluidos los metilino resistente, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemo-*

philus influenza y, ocasionalmente, algún gramnegativo y en pacientes con EPOC los síntomas se agudizan. Las infecciones sobregregadas aparecen 4 a 14 días después de la desaparición de los síntomas (rinorrea, tos no productiva, fiebre entre otros) o deterioro clínico del paciente hospitalizado, y nuevamente se observa: fiebre, disnea, tos con expectoración abundante o purulenta, nuevos infiltrados radiológicos y tos productiva.¹¹

Las complicaciones extrapulmonares descritas son: afección al sistema nervioso, sobre todo en niños mayores de cuatro años con encefalopatía (síndrome de Reye), encefalomiелitis transversal, meningitis aséptica, alteración neurológica focal secundaria a la activación de los complejos de antígeno-anticuerpo del virus A H1N1. También se observan lesiones miocárdicas hasta en 50% de los pacientes con neumonía por influenza H1N1, como: miocarditis y pericarditis, y elevación de la CPK (creatinofosfocinasa) y sin elevación de troponinas, daño muscular, insuficiencia renal y orgánica múltiple, trombocitopenia (< 50,000).^{5,11}

Debido a los altos requerimientos de cuidados críticos de los pacientes con neumonía por influenza, las unidades de cuidados intensivos se han visto en la necesidad de catalogar a los pacientes para su tratamiento y priorizar los ingresos a éstas de acuerdo con los lineamientos del Departamento de Salud de Estados Unidos:

Nivel 0: requieren cuidados intrahospitalarios normales.

Nivel 1: riesgo de empeoramiento que requiere cuidados de alto nivel o por especialistas en medicina crítica.

Nivel 2: requieren monitorización continua o soporte para disfunción simple de un órgano.

Nivel 3: requieren soporte ventilatorio o muestran alteración en dos o más órganos. Pacientes con insuficiencia orgánica múltiple.

Con esto los pacientes que requieren ingresarse a la unidad de cuidados intensivos son los niveles 2 y 3. El resto de los pacientes puede permanecer en hospitalización.¹²

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es difícil porque las manifestaciones son comunes a otras virosis respiratorias.⁷ Las modalidades para documentar la infección son: la detección viral directa

(pruebas de antígeno, reacción en cadena de polimerasa [PCR], inmunofluorescencia y cultivo), la prueba rápida de secreciones respiratorias tomada de esputo nasal con una especificidad de 95 al 100% pero con sensibilidad especialmente en adultos de 50-70%. La inmunofluorescencia microscópica detecta antígenos de influenza con una sensibilidad de 80%, con la misma especificidad que la prueba rápida. El cultivo es el patrón de referencia para su diagnóstico, con inoculación de cultivo de células por lo menos de 48 h en que se muestre crecimiento viral. La prueba de PCR tiene sensibilidad y especificidad de 100%; no solo diagnostica la influenza si no que provee información de la cepa específica.¹²

Definición de casos: a efectos de información, la OMS utiliza las siguientes definiciones de caso de influenza.

Positivo de influenza como enfermedad: fiebre, dolor de garganta, tos sin otra causa aparente.

Caso probable: que reúna al menos dos de los siguientes síntomas:

- Aparición de fiebre súbita superior a 38°C
- Tos
- Dolor de garganta
- Insuficiencia respiratoria grave con necesidad de hospitalización
- Resultado positivo de la influenza A, pero negativo para H1 y H3 en tiempo real de la reacción transcriptasa reversa de cadena de polimerasa. (TR-PCR)

Caso confirmado: individuo que cumpla los criterios clínicos de caso sospechoso de infección por virus de influenza tipo A (H1N1) y que se confirme:¹⁴

- Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR)
- Cultivo de virus

Consideraciones sobre el tratamiento

Es indiscutible que un tratamiento empírico rápido y adecuado de cualquier cuadro infeccioso define la evolución del paciente. Los pacientes con neumonía grave por influenza se consideran con diagnóstico de neumonía grave adquirida en la comunidad (NAC) de origen viral y deben tratarse con antivirales, antimicrobianos, nutrición temprana, ventilación si se requiere y medidas generales.

Cuadro 5. Criterios para neumonía por influenza A/H1N1¹⁴

Positivo de influenza

- Fiebre, dolor de garganta y tos
- Sin otra causa aparente

Caso probable de neumonía por influenza A (H1 N1)

- Síntomas clínicos de influenza
- Insuficiencia respiratoria grave
- Resultado positivo de influenza A, pero negativo a H1 y H3 con TR-PCR

Caso confirmado de influenza A (H1N1)

- Caso con influenza A (H1N1) más alguna de las siguientes pruebas:
 - RT -PCR positivo
 - Cultivo de virus

Cuadro 6. Tratamiento antiviral

- Oseltamivir 75 mg c/12 horas más amantadina 100 mg c/12 h por al menos cinco días
- Si es posible, repetir la prueba rt-PCR al quinto día de tratamiento: si sigue siendo positiva se debería prolongar por al menos cinco días más y repetir nuevamente la rt-PCR; si ésta es negativa se puede suspender el tratamiento.
- Si no es posible repetir la rt-PCR se debería considerar prolongar el tratamiento más allá de cinco días si la evolución clínica es desfavorable.

Cuadro 7. Pacientes con respuesta deficiente

- Oseltamivir 150 mg c/12 horas más amantadina 100 mg c/12. horas por al menos 10 días.

Los que ameritan hospitalización en la unidad de cuidados intensivos son los que evolucionan a grave con insuficiencia respiratoria grave (SIRA), y empeoramiento del estado metabólico y hemodinámico.^{14,15.}

La recomendación en cuanto a ventilación mecánica incluye la protección pulmonar, con volumen corriente de 4-6 mL/kg peso, presión meseta mayor de 30 cm H₂O y PEEP apropiado para disminuir el riesgo de biotrauma (12 ± 2) ya que en estos pacientes su “bienestar” está disminuido. La ventilación mecánica no invasiva, aparte del riesgo de generar aerosoles, a menudo fracasa, como es de esperar en el SDRA. Otra alternativa que pudiera mejorar el pronóstico en este grupo de enfermos es el uso de membrana de circulación extracorporeal (ECMO) de acuerdo con la reciente publicación de un grupo australiano. Así como ventilación de alta frecuencia.^{14,15}

Uso de fármacos antivirales. La OMS confirmó que el virus H1N1 2009 es sensible a oseltamivir y zanamivir.¹⁶

La OMS, en el 2006, debido a la pandemia por gripe aviar H5N1, reportó que no había clara evidencia que mostrara que dosis de oseltamivir más altas que la usual (75 mg cada 12 horas) fueran más eficaces. Sin embargo, y debido a la alta mortalidad de la infección y que no habría mayor impacto de los eventos adversos, sugirió

que los pacientes más críticos podrían beneficiarse con duración de oseltamivir por tiempo más prolongado (ej.: durante 7-10 días) o quizás con dosis más alta (300 mg/día). Rello y su grupo elaboraron un protocolo de manejo de la insuficiencia respiratoria aguda grave por el nuevo virus de la gripe A H1N1. En los pacientes con neumonía grave que requieren ventilación mecánica sugieren dosis de 300 mg/día de oseltamivir durante 14 días; luego tomar muestras respiratorias cada siete días para determinación de rt-PCR hasta que resulten negativas, momento en el que sugieren suspender el antiviral. Si tras suspender el tratamiento aparece deterioro clínico, toman una nueva muestra y reinician el tratamiento antiviral.^{16,17} La profilaxis en caso de contacto de alto riesgo sin protección y contactos cercanos con profilaxis es con oseltamivir 75 mg al día durante 10 días en adultos; sin embargo, hay reportes de indicación para profilaxis, incluso durante cuatro semanas, para determinar la seguridad y eficacia para prevenir influenza, con el riesgo de incrementar la resistencia; por esto se prefiere para profilaxis zanamivir.^{18,19}

Tratamiento antimicrobiano. Todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de neumonía por virus influenza A (H1N1) deben recibir tratamiento antimicrobiano empírico la primera hora de hospitalización, según los gérmenes comunitarios.²⁰

Cuadro 8. Tratamiento empírico para infección sobreagregada²⁰

Staphylococcus aureus meticilino soluble prescribir cefalotina o cefazolina o, bien, rifampicina o gentamicina, cefuroxima, clindamicina, trimetoprima-sulfametoxazol.

Staphylococcus aureus meticilino resistente indicar vancomicina y rifampicina o gentamicina, linezolid, quinupristin, minociclina, trimetoprima-sulfametoxazol.

Pseudomonas aeruginosa: beta-lactámico antipseudomonas (piperacilina, ceftazidima, cefepime, aztreonam) más aminoglucósidos, carbapenem. Aminoglucósidos más ciprofloxacina, ciprofloxacina más beta-lactámico antipseudomonas.

Streptococcus pneumoniae penicilino sensible: cefalotina, cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima, cefepima, macrólidos, clindamicina, fluoroquinolonas, doxiciclina, ampicilina o amoxicilina más inhibidores de beta-lactamasa. Penicilino resistente: agentes basados en la susceptibilidad *in vitro*, cefotaxima, ceftriaxona, fluoroquinolonas, vancomicina

Haemophilus influenzae: cefalosporinas de segunda o tercera generación, doxiciclina, beta-lactámicos, más inhibidores de beta-lactamasa, macrólidos, fluoroquinolonas.

REFERENCIAS

- Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective: emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med* 2009;361:279-285.
- Fajardo DG, Hernández TF, Santacruz JV, Suárez JR, y col. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud Pública Mex* 2009;51:361-371.
- Kou Z, Hu SN, Li TX. Genome evolution of novel influenza A (H1N1) viruses in human. *Chinese Sci Bull* 2009;54:2159-2163.
- Chowell G, Bertozzi SM, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-679.
- Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic Influenza. *Crit Care Med* 2010;38 (suppl.): DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c92eeb.
- Guidelines for preventing health care-associated Pneumonia. Recommendations of CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisor Committee. 2003. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5303a1.htm
- Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:2290-2298.
- Meunier I, Pillet S, Simonsen N, et al. Influenza Pathogenesis: Lessons learned from animal studies with H5N1, H1N1 Spanish, and pandemic H1N1 2009 influenza. *Crit Care Med* 2010;38[suppl]:S1-S9.
- Datos importantes sobre la influenza o gripe estacional. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. www.cdc.gov/flu/espanol
- Louie J, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 Influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302(17):1896-1902.
- Beigel JH. Influenza. Concise Definitive Review. *Crit Care Med* 2008;36:2660-2666.
- NHS. Department of Health. Critical care strategy: Managing the H1N1 flu pandemic September 2009. http://www.dh.gov.uk/en/publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_104977.
- ¿Cómo se comporta la epidemia de influenza A (H1N1) en México? http://promocion.salud.gob.mx/dgs/descargas1/influenza/mat/boletin_como_se_comporta_la_EPIDEMIA_20enero2010.pdf
- Patel M, Dennis A, et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth* 2010; 104:128-142.
- Kumar A, Zarychanski R. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302(17):1872-1879.
- Smith J, Ariano RE, et al. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010;38[suppl]:S000-S000.
- Schünemann HJ, Hill SR, et al. WHO rapid advice guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007;7:21-31.
- Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, Uyeki TM, et al. Systematic Review: Safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal Influenza. *Ann Intern Med* 2009;151:464-473.
- Acciones básicas ante la intensificación de la transmisión de influenza. Secretaría de Salud, 24 de Abril de 2009. http://promocion.salud.gob.mx/dgs/interior1/influenza_estacional.html
- Restrepo MI, Anzueto A. Severe Community. Acquired Pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:503-520.

¿Es la angioplastia el tratamiento de elección en la coartación de aorta? Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura

Mario Antonio Rojas Díaz,* Adolfo García Martínez**

RESUMEN

Antecedentes: la coartación aórtica es un padecimiento frecuente, que representa 6 a 8% de los pacientes con cardiopatías congénitas. Existe aún controversia entre cuál es el tratamiento de elección en el paciente joven: ¿el intervencionismo mediante colocación de stents o el tratamiento quirúrgico?

Material y método: se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 25 años de edad, con diagnóstico de coartación aórtica. Se revisó y analizó la literatura médica en cuanto beneficios y resultados terapéuticos de pacientes a quienes se efectuaron ambos procedimientos.

Resultados: la mortalidad en ambos procedimientos es cercana al 1%. La frecuencia de reestenosis es menor en pacientes con tratamiento quirúrgico. El 90% de los pacientes a quienes se colocaron stents alcanzan metas óptimas de mejoría en el gradiente de presión residual (menos de 20 mmHg). Los pacientes operados tienen mejor control a largo plazo de la presión arterial (83% tratamiento quirúrgico vs 50-75% con colocación de stents). Los pacientes mayores de 39 años operados tuvieron mayor incidencia de complicaciones.

Conclusiones: la angioplastia con colocación de stents tiene mayores ventajas para el control del gradiente de presiones en pacientes con coartación aórtica, aunque aún faltan estudios con más pacientes y con más tiempo de seguimiento que permitan valorar el beneficio de este tratamiento en comparación con el quirúrgico. Aunque hay buena respuesta en el control de la presión arterial en los pacientes con coartación aórtica tratados mediante angioplastia con colocación de stents, el tratamiento quirúrgico en este aspecto aún ofrece mayores ventajas.

Palabras clave: aorta, coartación, comparación, revisión, tratamiento.

ABSTRACT

Background: The coarctation of the aorta is a frequent ailment. It represents from 6% to 8% of patients with congenital cardiopathy. There is still a controversy to choose which is the election treatment in the young patient: the interventionism through stent collocation or the surgical treatment.

Material and Methodology: A 25 years old male patient with diagnosis of coarctation of the aorta was admitted. A medical literature review was made to evaluate benefits and therapeutic results of patients with diagnosis of coarctation of the aorta and treated with the interventionism through stent collocation or the surgical treatment.

Results: The mortality in both procedures is near to 1%. The frequency of restenosis is less in patients with surgical treatment. 90% of the patients who were undergone to interventionism and stent collocation reached optimal conditions related to the improvement of the residual pressure gradient (< 20 mmHg). The patients who were undergone to surgery have a better control in a long term of the blood pressure (83% surgical treatment against 50-75% with stent collocation). Patients who are older than 39 years old have a greater complication incidence when they take a surgical treatment.

Conclusion: The angioplasty with stent collocation offers appropriate benefits to control the pressure gradient in patients with coarctation of the aorta even though it is necessary more studies with a larger number of patients and longer monitoring that allows to value the benefits of this treatment versus the surgical treatment. Even though there is a good response in the control of the blood pressure in patients with coarctation of the aorta treated through angioplasty with stent collocation, the surgical treatment in this aspect offers more benefits.

Key words: Aorta, coarctation, review, treatment.

Paciente masculino de 25 años de edad, sin antecedentes de importancia. Su padecimiento se inició un mes antes de acudir a esta unidad hospitalaria debido a síntomas de: mareo, cefalalgia universal y disnea de grandes esfuerzos. En su trabajo le detectaron elevación de cifras tensionales y por eso acudió con un médico privado, quien le prescribió tratamiento antihipertensivo no especificado, sin lograr el control de las cifras tensionales. Fue valorado por médicos del servicio de Cardiología de esta unidad, quienes le encontraron elevación de cifras tensionales: presión arterial en el brazo derecho: 180/110 mmHg, brazo izquierdo: 170/110 mmHg, piernas 160/90 mmHg y retraso en el pulso braquio-femoral. En la auscultación de la parte anterior del tórax no se encontraron datos patológicos en la región precordial. En la parte posterior se detectó un soplo en la región interescapulo-vertebral izquierda eyectivo, de intensidad VI/VI. Por los hallazgos clínicos se sospechó coartación aórtica y se le realizó un estudio tomográfico contrastado de tórax que reportó: coartación aórtica en su segmento descendente (Figura 1).

El diagnóstico angiográfico fue de coartación aórtica a 5 cm de la arteria subclavia izquierda, que generaba un gradiente de presión de 70 mmHg. Se realizó aortoplastia y la colocación de un STENT, que se reportó bien adosado, sin evidencia de coartación y con un gradiente de presión residual de 10 mmHg (Figura 2). El paciente se egresó de esta unidad sin complicaciones.

¿Fue éste el tratamiento ideal?

La coartación aórtica consiste en el estrechamiento o constricción de la luz de la aorta. Este estrechamiento puede localizarse en cualquier nivel, aunque en el paciente adulto

* Jefe del servicio de Medicina Interna.

** Residente de primer año de Medicina Interna.
Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr Belisario Domínguez, Avenida Tláhuac 4866, San Lorenzo Tezonco, Iztapalapa, México, DF.

Correspondencia: Dr. Mario Antonio Rojas Díaz. Hospital de Especialidades de la Ciudad de México. Servicio de Medicina Interna. Av. Tláhuac 4866, colonia San Lorenzo Tezonco, México, DF.

Recibido: 7 de abril, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Rojas-Díaz MA, García-Martínez A. ¿Es la angioplastia el tratamiento de eleccion en la coartacion de aorta? Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. Med Int Mex 2010;26(5):524-529.

www.nietoeditores.com.mx

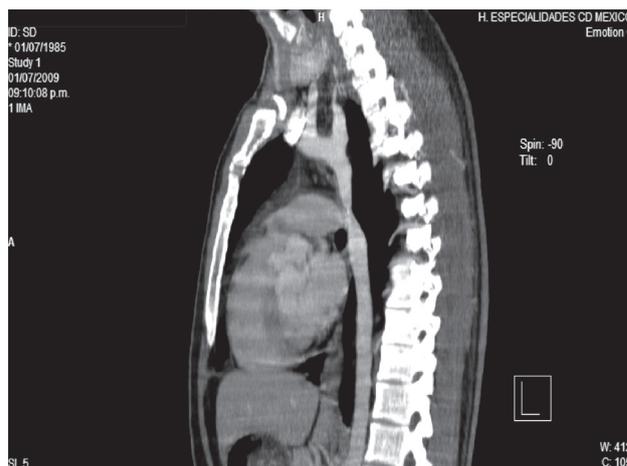


Figura 1. Estudio tomográfico contrastado de tórax: coartación aórtica en el segmento descendente.

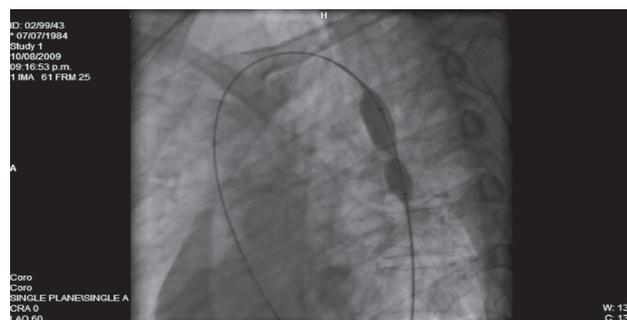


Figura 2. Stent bien adosado, sin evidencia de coartación.

la obstrucción se localiza con más frecuencia tras la salida de la subclavia izquierda, justo distal al ductus arterioso (forma post ductal); y la forma “infantil”, que es menos frecuente, se localiza a nivel proximal o preductal.¹

La coartación aórtica es un padecimiento frecuente, con reporte de tres a seis casos por cada 1000 nacidos vivos, que representan 6 a 8% de los pacientes con cardiopatías congénitas. Se relaciona dos a cinco veces más con el género masculino² y el síndrome de Turner. Si bien en México no se tiene una estadística exacta acerca de la incidencia de esta enfermedad, en el Hospital Infantil Federico Gómez, en el año 2005, ocupó el cuarto lugar de las cardiopatías congénitas en pacientes pediátricos.⁸

La presentación clínica depende de la localización y grado de estenosis, así como de la coexistencia de otras malformaciones asociadas; la válvula aórtica bicúspide es la más frecuente. En 10% de los pacientes ocurren

aneurismas en el polígono de Willis, que elevan el riesgo de mortalidad. Otras anomalías asociadas son: ductus permeable, estenosis aórtica, comunicación interventricular, cardiopatía coronaria secundaria a hipertensión y riñón poliúístico.⁴

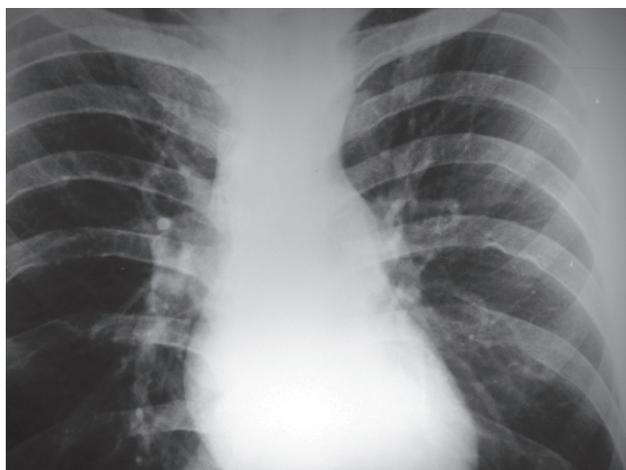
Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más comunes en el paciente adulto son: la hipertensión arterial sistémica, discrepancia en la amplitud de los pulsos braquiales y femorales, retraso en el pulso braquio-femoral, cefalea, claudicación de miembros inferiores, y discrepancia en las cifras tensionales braquiales y femorales mayor a 10-20 mmHg. Puede haber mayor desarrollo de las extremidades superiores que en las inferiores.⁵

Estudios de laboratorio y gabinete ¿cómo aportan al diagnóstico?

En el adulto, el electrocardiograma puede llegar a mostrar datos de crecimiento del ventrículo izquierdo y de manera ocasional retraso en la conducción del ventrículo derecho.

Las pruebas de imagen no invasivas apoyan el diagnóstico, como la radiografía de tórax. En la coartación aórtica se desarrollan vasos colaterales con el fin de aportar flujo sanguíneo al territorio infraestenótico. Estos vasos pueden originar muescas en las superficies inferiores de las costillas (signo de Roesler) (Figura 3). En la radiografía de tórax puede encontrarse un "signo de 3 invertido" formado por el arco aórtico y el segmento post estenótico.⁴



El ecocardiograma transtorácico y Doppler pueden demostrar la coartación al visualizar el arco aórtico y la aorta descendente proximal, permitiendo valorar las características del flujo a través de la zona coartada, así como estimar el gradiente de presiones.^{5,6}

Para la detección y evaluación de la coartación aórtica se requiere una imagen por resonancia magnética o tomografía. Ambos estudios pueden, a través de una reconstrucción tridimensional, identificar con precisión el sitio y anatomía de la coartación, así como la presencia de vasos colaterales. Estos estudios son igualmente útiles para la detección del padecimiento.⁷ También es apropiado el uso de angiorresonancia en la búsqueda de aneurismas intracraneales.⁵

Tratamiento: intervencionismo mediante colocación de stents vs tratamiento quirúrgico

El tratamiento intervencionista en la coartación aórtica se indica cuando: 1) existe un gradiente de presión igual o mayor a 20 mmHg;^{5,8} o 2) cuando hay un gradiente menor a 20 mmHg pero se evidencia por imagenología una coartación significativa y datos radiológicos de flujo colateral.⁵

En pacientes menores de un año, el tratamiento ideal para coartación aórtica es generalmente quirúrgico,⁹ aunque actualmente la angioplastia es preferida por muchos especialistas.¹⁰ En pacientes mayores de un año de edad y hasta la adolescencia aún existe controversia en cuanto a cuál es el tratamiento de elección. En adultos, el Colegio Americano de Cardiología recomienda que la decisión

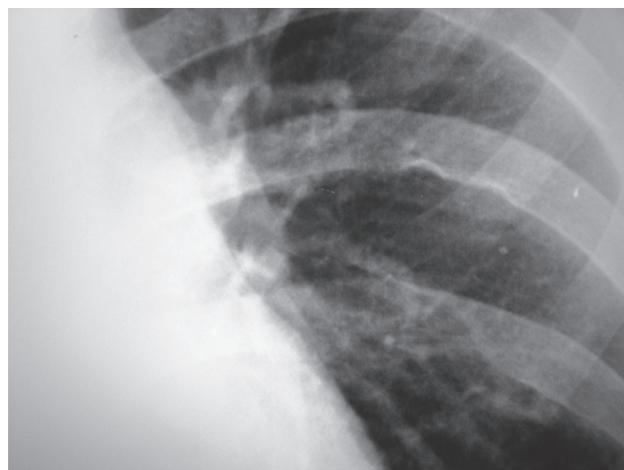


Figura 3. Vasos colaterales que aportan flujo sanguíneo al territorio infraestenótico.

terapéutica quede en manos del cirujano especialista en cardiopatías congénitas.⁵

En la última década el tratamiento intervencionista, inicialmente mediante angioplastia con balón y, posteriormente, con la aplicación de stents ha cobrado importancia.

Los resultados de estudios comparativos entre ambos tratamientos encuentran que la mortalidad de ambos procedimientos es menor al 1%. La frecuencia de recoartación con tratamiento quirúrgico es de 0 a 15%, de 3 a 15% postangioplastia con balón (AB) y menor a 5% con la aplicación de stents. La existencia de aneurismas se ha documentado en 0 a 5% postcirugía, en 4 a 15% posterior a AB y menos de 5% posterior a la angioplastia con aplicación de stents. Las complicaciones reportadas en los procedimientos previamente descritos son: paraplejia en menos de 0.5% de los pacientes, sangrado debido a la existencia de colaterales (sobre todo en el tratamiento quirúrgico) y reestenosis, principalmente en la angioplastia.^{6,8,11,12}

La mayor parte de los estudios que comparan el tratamiento quirúrgico contra angioplastia en la coartación aórtica son estudios que valoran resultados a corto plazo. Sin embargo, Fawzy¹³ encontró en su estudio, con seguimiento a 22 años en pacientes con coartación aórtica de entre 14 y 55 años de edad, tratados mediante angioplastia y colocación de stents que, de los pacientes con gradiente inicial de 60 mmHg (± 22 mmHg), 90% tuvo decremento del gradiente residual a menos de 20 mmHg inmediatamente, y en 78% de los pacientes el gradiente se redujo a menos de 10 mmHg. Al año de seguimiento los pacientes tenían un gradiente residual de entre 5 a ± 6.4 mmHg. Se encontró reestenosis en 8% de los pacientes, principalmente en los que al inicio del tratamiento tuvieron resultados subóptimos (gradiente mayor de 20 mmHg). De los cinco pacientes con reestenosis cuatro se sometieron a nueva angioplastia, y se obtuvieron gradientes inmediatos de 0 a 15 mmHg. El quinto paciente no era apto para angioplastia. El 7% de los pacientes tuvo aneurisma en el sitio de angioplastia. A los 22 años de seguimiento el gradiente residual calculado mediante Doppler fue de 13.7 ± 4.9 mmHg.

Estos resultados son similares, en cuanto a la remisión del gradiente de presiones, a los encontrados por Faella en el servicio de Hemodinamia del Hospital de Pediatría Profesor Dr. Juan P. Garrahan, en Buenos Aires, Argentina. Al

intervenir mediante angioplastia con colocación de stents a pacientes de entre 18 y 37 años obtuvo una disminución del gradiente residual de 33 hasta 0 mmHg.⁸

En cuanto a la presión arterial, se considera que con la angioplastia y colocación de stents se logra un control de la presión arterial en 50 a 75% sin necesidad de antihipertensivos.¹³ En un metanálisis realizado por Hunaid, se documentó que el tratamiento quirúrgico tiene mejores resultados para el control de la presión arterial que la angioplastia¹⁴ y en los pacientes operados que ameritaron tratamiento médico para control de la presión arterial dicho tratamiento es más efectivo, con menor número de fármacos antihipertensivos.¹⁵ Otros estudios han reportado que hasta 83% de los pacientes con tratamiento quirúrgico alcanzan cifras de presión arterial normal después del procedimiento.¹⁶

En México se ha encontrado que pacientes mayores de 10 años de edad, y principalmente los mayores de 20 años, tienen mayor probabilidad de permanecer con hipertensión o, bien, desarrollarla posteriormente.¹⁷

Una de las desventajas del tratamiento endovascular *versus* el tratamiento quirúrgico es la necesidad de reintervención. En un estudio comparativo entre estas dos técnicas, realizado en el Departamento de Cirugía Cardio-torácica de la Universidad de Chicago, Estados Unidos, entre los años 1995 al 2005, los pacientes a quienes se realizó angioplastia con colocación de stents requerían mayor número de reintervenciones (13-15%), en comparación con los que se operaban (0.3%), la principal causa de reintervención fue la reestenosis de la coartación.¹⁸ La resonancia magnética es la herramienta diagnóstica no invasiva más útil para detectar reestenosis.¹⁹

Los principales factores de riesgo para complicaciones durante el tratamiento quirúrgico son: la edad avanzada y la existencia de válvula aórtica bicúspide (BAV). En pacientes menores de 20 años sin válvula aórtica bicúspide la incidencia de complicaciones es de 3%, en comparación con pacientes mayores de 39 años con válvula aórtica bicúspide, quienes presentan hasta 50% de complicaciones durante el evento quirúrgico.²⁰

La coartación aórtica puede asociarse con válvula aórtica bicúspide hasta en 50% de los pacientes que requerirán tratamiento correctivo de la válvula aórtica antes de la corrección de la coartación. En tales pacientes una dilatación de la aorta posterior al tratamiento percutáneo sugiere la formación de aneurismas.²¹

Los stents recubiertos con platino desencadenan menor reacción inflamatoria y son una modalidad prometedora en coartaciones difíciles, como las asociadas con aneurismas e irregularidades en la pared vascular, las asociadas con dilatación de la aorta ascendente, persistencia del conducto arterioso o las que ocurrieron en pacientes con tratamiento quirúrgico previo.²²

En cuanto a la mortalidad en pacientes con coartación de aorta, la causa más frecuente es la enfermedad de arterias coronarias, que es la causa de muerte hasta en un tercio de los pacientes con coartación de aorta reparada. Si bien hay estudios en los que se reporta que el procedimiento endovascular mejora la función del ventrículo izquierdo²³ recientes hallazgos revelan anomalías en la reserva de perfusión miocárdica, lo que podría explicar la elevada mortalidad por coronariopatía.¹⁶

CONCLUSIONES

La coartación aórtica puede detectarse clínicamente; la tomografía computada y la resonancia magnética son las herramientas de imagenología más útiles hasta el momento para confirmar el diagnóstico. La angioplastia con colocación de stents ofrece ventajas para el control del gradiente de presiones en pacientes con coartación aórtica, aunque aún faltan estudios con más pacientes y con más tiempo de seguimiento que permitan valorar las ventajas de este tratamiento *versus* el quirúrgico.

Aunque hay buena respuesta en el control de la presión arterial en los pacientes con coartación aórtica tratados mediante angioplastia con colocación de stents, el tratamiento quirúrgico en este aspecto aún ofrece mayores ventajas.

Así, de acuerdo con la bibliografía consultada, se considera que el tratamiento indicado al paciente aquí reportado fue adecuado. En el caso del paciente aquí presentado no se han documentado, hasta el momento, datos de complicaciones posteriores al tratamiento percutáneo, y ha quedado citado en la consulta externa de cardiología para vigilancia y seguimiento del control de la hipertensión arterial.

REFERENCIAS

1. Brickner ME, Hillis LD, Lange R. Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med* 2000 .
2. Tapia-Jiménez F, Medina-Ruiz E, Frutos-Rangel E. Manifestación congénita de coartación de la aorta: una forma inusual. Reporte de dos casos en hermanos no gemelos con detección y tratamiento tardío, y revisión bibliográfica. *Med Int Mex* 2008;24(6):428-435
3. Segura-Stanford B, Dies-Suárez P, Arévalo-Salas A, Reyes-López A, Vizcaino-Alarcón A. Comparación de las medidas obtenidas por resonancia magnética con reconstrucción tridimensional y las obtenidas por angiografía digital para el diagnóstico de coartación de aorta .
4. Wu JC, Child JS. Common congenital heart disorders in adults. *Curr Probl Cardiol* 2004;ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 52, No. 23, 2008
5. Oliver-Ruiza JM, Mateos-García M, Bret-Zurita M. Evaluación de las cardiopatías congénitas en el adulto. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(6):607-620.
6. Tongfu Yu, MDa, Xiaomei Zhu, MDa, Lijun Tang, Mda, Dehang Wang, MDa,* , Nael Saad, MB. Review of CT Angiography of Aorta., *BChbRadiol Clin N Am* 45 (2007) 461-483 .
7. Faella HJ. Cardiopatías congénitas en el adulto: hacia un intervencionismo no quirúrgico. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(Supl 1):33-38.
8. Tzifa AA. Management of aortic coarctation in adults: endovascular versus surgical Therapy. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:290-295.
9. Wong D, Benson LN, Van Arsdel GS, et al. Balloon angioplasty is preferred to surgery for aortic coarctation. *Cardiology in the Young* 2008;18(1):79-88.
10. Bermúdez-Cañete R. Coartación de aorta: posibles soluciones a un complejo problema. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(9):1010-1013.
11. Walhout RJ, Suttorp MJ, Mackaij GJ, Plokker EG. Long-term outcome after balloon angioplasty of coarctation of the aorta in adolescents and adults: Is aneurysm formation an issue?. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 2009;73(4):549-556.
12. Fawzy ME, Fathala A, Osman A, Badr A, et al. Twenty-two years of follow-up results of balloon angioplasty for discrete native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *American Heart Journal* 156(5):
13. Vohra HA, Adamson L, Haw MP. Does surgical correction of coarctation of the aorta in adults reduce established hypertension? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2009;8:123-128.
14. Kuroczynski W, Hartert M, Pruefer D, et al. Surgical treatment of aortic coarctation in adults: Beneficial effect on arterial hypertension. *Cardiology Journal* 2008;15(6):537-542.
15. Hashemzadeh K, Hashemzadeh S, Kakaei F. Repair of aortic coarctation in adults: the fate of hypertension. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16:11-15.
16. Munayer-Calderón J, Zabal-Cerdeira C, Ledesma-Velazco M, et al. Balloon angioplasty in aortic coarctation: a multicentric study in Mexico. *Archivos de Cardiología de México* 2002;72:20-28.
17. Carr JA. The results of catheter-based therapy compared with surgical repair of adult aortic coarctation. *J Am Col Card* 2006;47(6):
18. Ming-Chen PS, Tholpady A, Kramer CH, et al. Surgical and endovascular repair of aortic coarctation: normal findings and

- appearance of complications on CT Angiography and MR Angiography. *AJR* 2006;187:W302-W312.
19. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, et al. Risk Factors for Aortic Complications in Adults With Coarctation of the Aorta. *J Ameri Col Card* 2004;44(8):
 20. Godart F. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*. Management of aortic coarctation at the adult age. 100(5):478-83, 2007 May.
 21. Luciane Piazza, Massimo Chessa, Diana Gabriella Negura, Luca Rosti, Raul Abella, Angelica Delogu. Coverage of complications on CT Angiography and MR Angiography. *AJR* 2006;187:W302-W312.
 22. Lam, Yat-Yin. Kaya, Mehmet G. Li, Wei. Mahadevan, Vaikom S. Effect of endovascular stenting of aortic coarctation on biventricular function in adults. *Heart*. 93(11):1441-7, 2007 Nov. Cook SC, Ferketich AK, Raman SV. Myocardial ischemia in asymptomatic adults with repaired aortic coarctation. *International Journal of Cardiology*. 133(1):95-101, 2009 Mar 20.

Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Complicaciones macrovasculares con foco en enfermedad coronaria aterosclerosa

Enrique C Morales Villegas,* Guillermo Fanghänel,** Leticia Sánchez Reyes,*** Abel Pavía López****
Luis Alcocer Díaz Barreiro¹

RESUMEN

De 75 a 80% de las personas diabéticas adultas mueren a consecuencia de enfermedad cardiovascular aterosclerosa. En igualdad de edad y sexo, los enfermos con diabetes mellitus cursan con una enfermedad cardiovascular aterosclerosa más común, más temprana, más extensa y, por ende, con mayor repercusión clínica, que en quienes la enfermedad cardiovascular aterosclerosa no se asocia con la diabetes mellitus. Los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular aterosclerosa manifiesta tienen un riesgo igual al de los pacientes no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio. La revisión de las estrategias de control de pacientes con el binomio diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular aterosclerosa constituye el objetivo central de esta publicación.

Palabras clave: diabetes mellitus, complicaciones crónicas, complicaciones macrovasculares, enfermedad coronaria aterosclerosa

ABSTRACT

From 75 to 80 per cent of the adult people with diabetes die from cardiovascular atherosclerotic disease. In individuals without prior diagnosis of diabetes mellitus, before hospital discharge should be the glycaemic status studied, with measurements of basal glucose levels and HbA1c and when indicated, oral glucose tolerance curve. According to that evaluation a treatment shall be established according to the current guidelines.

Key words: diabetes mellitus, chronic complications, macrovascular complications, cardiovascular atherosclerotic disease.

* Internista, cardiólogo e investigador clínico en riesgo cardiometabólico. Director del Centro de Investigación Cardiometabólica de Aguascalientes.

** Internista, endocrinólogo y nutriólogo de la Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular, servicio de Cardiología en el Hospital General de México, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la UNAM, Investigador Nacional nivel 2.

*** Endocrinóloga y nutrióloga de la Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular, servicio de Cardiología en el Hospital General de México, Investigador Nacional nivel 1.

**** Cardiólogo, jefe del Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital General de México.

¹ Cardiólogo, jefe del servicio de Cardiología, Hospital General de México.

Correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, Colonia Doctores. México 06726, DF.
Recibido: 12 de mayo 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Morales-Villegas EC, Fanghänel G, Sánchez-Reyes L, Pavía-López A, Alcocer-Díaz Barreiro L. Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Complicaciones macrovasculares con foco en enfermedad coronaria aterosclerosa. Med Int Mex 2010;26(5):472-484.

www.nietoeditores.com.mx

La alteración vascular coronaria es la complicación crónica más frecuente y grave en la diabetes mellitus de larga evolución, con un deterioro temprano de la calidad de vida. La mortalidad por enfermedad cardiovascular es 2 a 4 veces mayor en personas con diabetes que en no diabéticos, calculándose que aproximadamente 75 a 80% de los diabéticos adultos mueren a consecuencia de esta enfermedad, incrementando la prevalencia; si además se asocia con uno o más factores de riesgo, como hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, hipercolesterolemia o sedentarismo, por lo que se espera que en el futuro la mortalidad se incremente de manera importante. En México, las enfermedades cerebro vasculares constituyen un problema de salud pública: ocupan el primer lugar en mortalidad en personas de más de 20 años. Cada año ocurren alrededor de 70,000 defunciones por este motivo, lo que representa 31%, que corresponde a 11% de todas las causas de defunción en el adulto. Se estima que durante los próximos 10 años ocurrirán 20.7 millones de defunciones,

lo que indudablemente representará un muy alto costo de atención para el sistema de salud.¹⁻⁵

Un ideal de la Medicina actual en relación con la diabetes mellitus es la prevención de la enfermedad cardiovascular, que es la primera causa de mortalidad en nuestro país, y en particular la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. En tanto se logre ese ideal, los retos que confronta aquí y ahora la Medicina en nuestro país, son:

1. Disminuir la incidencia de diabetes mellitus.
2. Optimizar el control integral de la diabetes mellitus con el propósito de reducir la incidencia de daño orgánico (micro y macrovascular), invalidez y muerte.
3. Optimizar el tratamiento del binomio diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa con el propósito de incrementar en los pacientes que lo padecen la cantidad y la calidad de años de vida.

En esta revisión, basada en las mejores y más actuales evidencias o conceptos bibliográficos, se tratará preferencialmente el punto 3.

Tratamiento del binomio diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa, clínicamente estable

Con el propósito de lograr un entendimiento racional de las estrategias terapéuticas que se analizarán, es importante revisar ciertos aspectos generales de la patogénesis de la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Es un hecho evidente y confirmado por anatomía patológica que, en igualdad de edad y sexo, los pacientes con diabetes mellitus cursan con enfermedad cardiovascular aterosclerosa más temprano, más extensa y, por ende, con mayor repercusión clínica que en quienes la enfermedad cardiovascular aterosclerosa no se asocia con diabetes mellitus.⁶

Si bien en los últimos decenios la terapéutica médica se ha caracterizado por una reducción en la mortalidad general por enfermedad cardiovascular aterosclerosa, aún existe una brecha amplia en contra de los individuos de uno y otro sexo en quienes coexiste la enfermedad cardiovascular aterosclerosa con la diabetes mellitus.⁷

Las observaciones previas han incrementado y focalizado el interés de los científicos por optimizar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad cardio-

vascular aterosclerosa en los diabéticos.⁸

En México, la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad con una prevalencia de 14% en sujetos mayores de 20 años de edad. De este universo, en 50% la enfermedad es conocida por el paciente y en el otro 50% es desconocida y se ha diagnosticado en forma propositiva.⁴ (Cuadro 1)

Por lo tanto, en nuestro país, en promedio, siete millones de hombres y mujeres adultos cursan con esta enfermedad y en 75% de ellos, la enfermedad cardiovascular aterosclerosa será la causa de algún evento clínico que les ocasione la invalidez, la muerte o ambas.

Tal prevalencia se incrementará en los decenios futuros, especialmente por el aumento en la incidencia epidémica de niños, adolescentes y adultos obesos, amén del porcentaje decreciente de población joven y el creciente de población adulta y vieja.⁹

Al estudiar la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa, es claro que si bien ambas enfermedades tienen nombres diferentes, las dos constituyen una fisiopatogenia común que se inicia con la concepción y concluye con la muerte.¹⁰

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad determinada por variables genéticas y ambientales. Las variables genómicas relacionadas con la diabetes mellitus tipo 2 son tema de intensa investigación. Sin embargo, lo realmente relevante y paradójico es el nocivo impacto que el medio ambiente, creado por el ser humano “moderno”, está ocasionando en él mismo. La contaminación ambiental, la nula o mínima actividad física y el exceso de ingesta energética basada en la industrialización de los alimentos, especialmente derivada de carbohidratos y grasas, son las principales causas que explican el crecimiento epidémico del fenómeno adaptativo conocido como obesidad visceral.

A su vez, la obesidad visceral caracterizada por la acumulación de adipocitos desdiferenciados o preadipocitos y de otras células inflamatorias en el tejido adiposo visceral, ocasiona un proceso novel en Medicina, bautizado por Hotamisligil como metainflamación o inflamación sistémica, crónica, subclínica, iniciada por trastornos en el metabolismo.¹¹

La metainflamación tiene un perfil bioquímico dominado por un exceso circulante de citocinas proinflamatorias y un déficit de adiponectina, las cuales tienen su origen en el tejido adiposo visceral, viajan por vía portal hacia el hígado; ahí, las células de Küppffer de este órgano

Cuadro 1. Prevalencia de diabetes en México por región. La prevalencia de diabetes diagnosticada es similar a la de diabetes sin diagnóstico. La prevalencia más alta de diabetes en el Occidente del país y el promedio nacional es de 14.4%.

Region	DM Dx. (%)	IC 95%	DM sin Dx (%)	IC 95%	DM total (%)
Norte	06.2	04.7-07.7	06.5	05.1-08.0	12.7
Centro	07.1	05.3-09.0	07.7	05.8-09.6	14.9
Occidente	10.2	07.0-13.4	08.1	05.4-10.8	18.3
Sureste	05.7	04.3-07.2	05.4	04.0-06.9	11.2
Nacional	07.3	06.3-08.5	07.0	06.1-08.1	14.4

amplifican el fenómeno inflamatorio, el cual finalmente se disemina a todo el organismo. La metainflamación es el sustrato para la génesis de la resistencia insulínica sistémica.¹¹

Sin entrar en detalles de biología molecular, la asociación entre metainflamación, resistencia insulínica sistémica y sus consecuencias metabólico-hemodinámicas, se explica por el siguiente mecanismo:¹² los receptores y los sustratos del receptor para insulina de las células del eje del metabolismo intermedio de carbohidratos y grasas (miocitos, adipocitos y hepatocitos) y de las células endoteliales, son blanco de transfosforilación provocada por citocinas, como el “TNF-α” o factor de necrosis tumoral alfa y favorecida por la deficiencia de adiponectina. La transfosforilación es un mecanismo generalmente patogénico que impide, en este caso, que la señal intracelular iniciada por la unión de la insulina a su receptor de membrana, continúe intracelularmente con la cascada de activación enzimática IRS-PI3K-PDK-AKT1-2 o “Insulin Receptor Substrate-Phosphatidil Inositol 3 Kinase-Phosphatidil Inositol Dependent Kinase-Protein Kinase B o AKT1-2” y concluya con la activación por fosforilación de una proteína blanco y su acción biológica correspondiente (por ejemplo, la fosforilación y la migración hacia la membrana celular de los transportadores de glucosa tipo 4 o “GLUT-4”). (Figura 1)

Así, una vez establecida la resistencia a la insulina ésta, a su vez, arrastra el desarrollo de las siguientes alteraciones metabólico-endoteliales, todas ellas aterotrombogénicas:

1. Disfunción endotelial
2. Dislipidemia aterogénica o mixta
3. Disglucemia

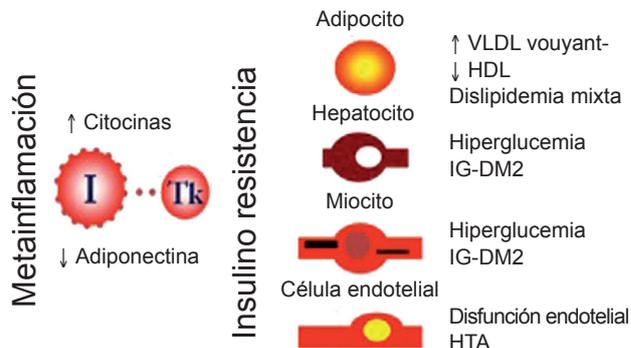


Figura 1. Fisiopatología del continuo MI-RIS- disfunción metabólico-hemodinámica. El incremento de citocinas y la deficiencia de adiponectina predisponen a falla o insensibilidad del receptor de insulina. Dicho fenómeno arrastra consecuencias metabólico-hemodinámicas proaterogénicas, como dislipidemia mixta, hiperglucemia y disfunción endotelial.

Fuente: De Morales E. Atlas de riesgo cardio metabólico total. 1ª ed., 2009. Capítulo 4. Metainflamación, el principio del fin.

La disfunción endotelial, en particular en el paciente diabético, se entiende como una serie de trastornos en las propiedades autocrinas (permeabilidad selectiva, anti-adhesión celular etc.), paracrinas (relajación y anti-proliferación de células de músculo liso, anti-neovascularización de vasa vasorum, etc.) y endocrinas (endotelización por células endoteliales progenitoras) del endotelio. Así, el endotelio disfuncional por resistencia a la insulina es un órgano que en un ambiente de exceso de lipoproteínas ricas en colesterol tipo VLDL, IDL y LDL y déficit de lipoproteínas tipo HDL (dislipidemia aterogénica), aunadas a hiperglucemia e hiperglucemia (incremento de glucosa en el interior del citoplasma condicionante de estrés celular glucosilativo, osmótico y oxidativo-

inflamatorio), reúne los factores para convertirse en el órgano iniciador de la aterotrombogénesis.

La sucesión de eventos referida explica porqué la secuencia de OV, MI, RIS, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa se documenta cada vez con mayor frecuencia, incluso en edades tempranas. Los estudios Bogalusa, CARDIA, FINNS, PDAY, entre otros,⁸ han patentado el hecho de que, en niños y adolescentes, las determinantes patobiológicas de la aterosclerosis, entre las que se incluye cada vez con más frecuencia la OV, son comunes y se asocian con aterosclerosis temprana.

En su más reciente publicación, en el año 2008, McGill comunicó las implicaciones del estudio PDAY y otros relacionados.¹³ En esa puesta al día, el autor confirmó que 20% de los hombres entre 30 y 35 años de edad tienen aterosclerosis avanzada, definida por placas aterosclerosas coronarias tipo IV de la clasificación de la AHA, fenómeno que se documentó, incluso, en niños de cinco años de edad.

Así, un individuo con un sustrato de OV-MI-RIS tiene un riesgo incrementado de evolucionar hacia diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular aterosclerosa o ambas. Se ha planteado que cuando el perfil de disfunción metabólico-endotelial es de predominio disglucémico, el individuo tiene mayor probabilidad de progresar hacia diabetes mellitus; en otro sentido si sobresale el patrón dislipidémico, especialmente vinculado con hipertensión arterial secundaria a disfunción endotelial, avanzar hacia enfermedad cardiovascular aterosclerosa es su mayor riesgo.

En forma complementaria al análisis anterior, se ha encontrado que, en presencia clínica de diabetes mellitus tipo 2, la búsqueda intencionada de enfermedad cardiovascular aterosclerosa subclínica aporta hallazgos positivos en un alto porcentaje de casos¹⁴ y viceversa, en ciertos escenarios como las unidades de cuidados coronarios, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada con anterioridad al evento aterotrombótico coronario, ha sido publicada hasta de 50%.

Puesto que en la población de bajo riesgo la probabilidad de un evento clínico por enfermedad cardiovascular aterosclerosa es inferior a 0.5% anual, los hechos anteriores manifiestan el carácter continuo y de alto riesgo de la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular aterosclerosa, explicado por su patogenia común. En un análisis epidemiológico, la población con diabetes mellitus

tipo 2 tiene una probabilidad anual de un primer evento cardiovascular mayor de 2%; probabilidad similar a la de una población con enfermedad cardiovascular aterosclerosa sin diabetes mellitus tipo 2 de sufrir un segundo evento cardiovascular (concepto “Haffneriano” de equivalencia pronóstica entre diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa),¹⁵ confirmado recientemente en una población de 3.3 millones de individuos.¹¹ Aún más allá, la suma de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa, impone un riesgo entre 3 y 5% anual de un segundo evento cardiovascular.^{15,16} (Figura 2)

En un enfoque individual, el riesgo de cursar con un primer o un segundo evento cardiovascular es susceptible de prevención, aplicando la intervención óptima de las variables referidas. En este entorno se debe optar temprano y continuamente por un tratamiento integral, con un objetivo común que es la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. En este tratamiento integral se deberá tener en cuenta un enfoque intensivo en el control de la glucemia, de la tensión arterial y del perfil de lípidos. Si no consideramos dichos lineamientos y continuamos con la idea de que solo con el control glucémico es importante, seguiremos observando el incremento en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa en el paciente diabético. Si este punto se considera fundamental, enseguida nos ocuparemos de revisar el estado actual del tratamiento de la glucemia y de la isquemia en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Tratamiento de la glucemia en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa

Con una intención didáctica iniciaremos con la terapéutica de la hiperglucemia, estableciendo una premisa fundamental. En el paciente con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa “el control de la hiperglucemia -enfoque glucocéntrico-, es importante, pero no lo es todo”, así como tampoco lo es en el que padece diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Si la hiperglucemia es una variable continua de riesgo cardiovascular, provocada por una combinación de resistencia a la insulina más insuficiencia de la célula beta, las dos grandes interrogantes del control glucémico han sido:

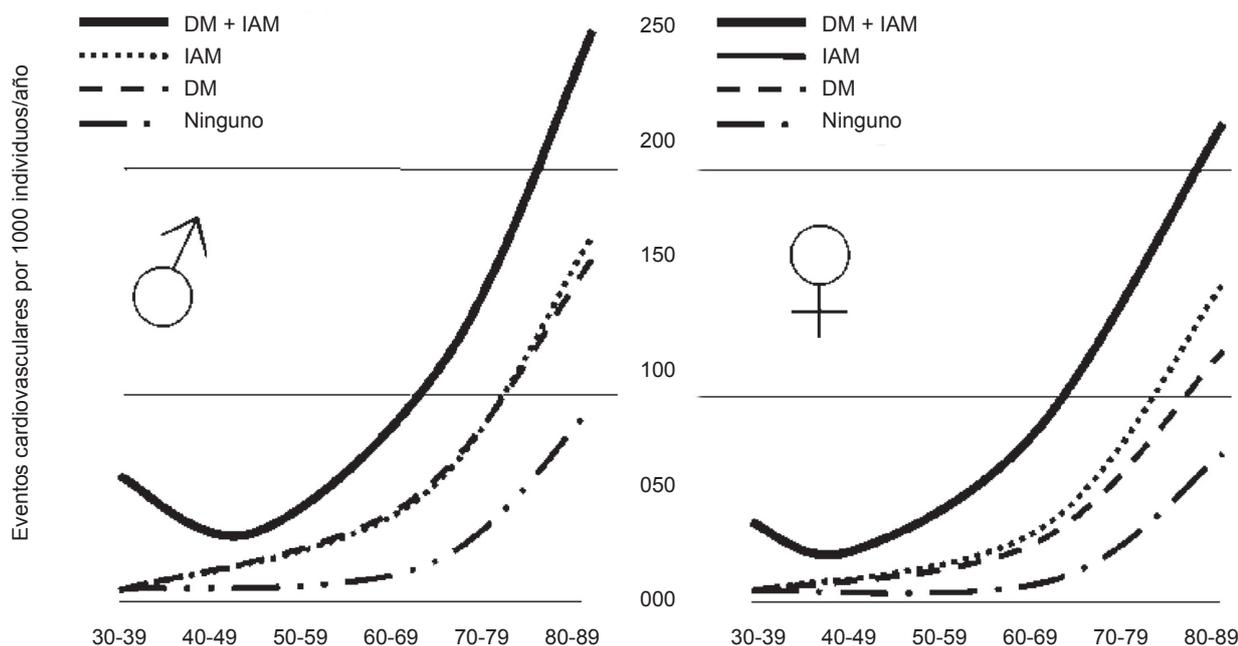


Figura 2. En este estudio de un seguimiento de 3.3 millones de individuos mayores de 30 años de edad se corrobora que la suma de DM+ECA impone un riesgo de ECV superior a 200/1000-año; así mismo se confirma que tener DM sin IAM o viceversa, implica el mismo riesgo de un ECV y que la ausencia de ambos problemas conlleva el mejor pronóstico. Modificado de Schramm TK, et al. *Circulation* 2008;117:1945-1954.

1. ¿Cuál es el nivel óptimo de control glucémico?
2. ¿Cuál es el fármaco de elección para el control glucémico?

Estas dos preguntas, en el momento actual podemos contestarlas con un alto grado de certeza basado en evidencias derivadas de importantes estudios publicados recientemente, específicamente de los estudios ACCORD,¹⁷ ADVANCE,¹⁸ VADT,¹⁹ STENO-2²⁰ y BARI-2D.²¹

Cuál es el nivel óptimo de control glucémico

El porcentaje de hemoglobina glucosilada o glicada en el extremo NH₂ de la valina, denominada HbA_{1c}, es el indicador clínico universal para evaluar el control glucémico de un individuo. Este parámetro de laboratorio representa el promedio (am, pm, basal, pre y postprandial) de la glucemia entre las 8 y 12 semanas previas a su determinación.

Estudios importantes en diabetes mellitus tipo 2, entre los que destaca el UKPDS o “United Kingdom Prevention Diabetes Study”^{22,23} dejaron bien establecido que, especial-

mente la reducción de las complicaciones microvasculares asociadas con diabetes mellitus tipo 2, observa una asociación directamente proporcional con el grado de reducción de HbA_{1c}, que ya es un “ícono terapéutico” que a partir de un nivel basal dado, la reducción de 1% de HbA_{1c} determina un decremento de 14, 18 y 37% en el riesgo relativo de: muerte total, de eventos cardiovasculares y de retino y nefropatía, respectivamente, beneficio estabilizado a partir de una cifra de HbA_{1c} de 7%.

La aportación más importante y aún vigente de este trascendente estudio fue que, el nivel de HbA_{1c} de 7% es la meta mínima a lograr y que el beneficio aportado, en términos generales, es independiente del tratamiento farmacológico empleado. Sin embargo, es importante puntualizar que en la cohorte de individuos del estudio UKPDS, después de un lapso de diez años de seguimiento, el control glucémico inicial determinó una reducción de eventos cardiovasculares directamente proporcional al grado de reducción de HbA_{1c}. Este beneficio fue significativo en todos los grupos de tratamiento farmacológico;

sin embargo, fue mayor en el subgrupo tratado originalmente con metformina (reducción de infarto miocárdico y de muerte total de 33 y 27% comparado con 15 y 13% en el subgrupo insulina o sulfonilurea, respectivamente). De esta observación emergió el concepto de “memoria glucémica”, el cual hace referencia a que, el tratamiento glucémico temprano y óptimo tiene un efecto cardiovascular positivo a largo plazo. Fenómeno similar a la “memoria lipídica”, descrita en el seguimiento a 11 años del estudio CDP o “Coronary Drug Project” para el tratamiento de la dislipidemia con niacina, en el individuo con enfermedad cardiovascular aterosclerosa.²⁴

En conclusión, “las perlas” del estudio UKPDS son las siguientes:

- a) Una cifra menor de 7% de HbA1c es la meta terapéutica mínima.
- b) La metformina, como fármaco inicial, ha demostrado el mayor beneficio cardiovascular a largo plazo en el individuo con diabetes mellitus tipo 2.
- c) La precocidad e idoneidad del tratamiento normoglucemiante determinan el pronóstico cardiovascular no sólo a corto, también a largo plazo. La utilización temprana y oportuna de la terapia con insulina es una estrategia que podría optimizar los resultados.

Partiendo de la base de estudios del “siglo pasado”, representados por el UKPDS^{23,24} y con la hipótesis de investigación que propone que la mayor reducción del nivel de HbA1c podría ser una estrategia para disminuir aún más la incidencia de eventos cardiovasculares en individuos con diabetes mellitus tipo 2 con más alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerosa, enfermedad cardiovascular aterosclerosa subclínica o enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínica. Se diseñaron, desarrollaron, concluyeron y publicaron en el año 2008, tres estudios que han atrapado la atención de los interesados en el tema. Estos estudios son el ACCORD,¹⁷ el ADVANCE¹⁸ y el VADT.¹⁹

En breve, ninguno de ellos demostró, en sus diferentes grupos de estudio, que intentar una reducción intensa (HbA1c meta menor de 6% y lograda entre 6.4 y 6.9%), comparada con la meta convencional (HbA1c meta 7% y lograda entre 7 y 8.4%), determinará un decremento significativo de muerte y eventos cardiovasculares. Aún de mayor trascendencia resultó la interrupción anticipada del estudio ACCORD, justificada por un exceso de mortalidad en el brazo de terapia intensa. Estos hallazgos han

propiciado múltiples análisis de cada uno de los estudios referidos, especialmente para explicar el exceso de mortalidad referido en el estudio ACCORD.^{25,26} (Cuadro 2)

Estudios ACCORD, ASDVSNCE y VADT

Meta A1c	< 6 vs 7-7.9%	≤ 6.5 vs local	< 6 vs 7-7.9%
	ACCORD	ADVANCE	VADT
Punto final primario	10251	11140	1791
	IAM+EVC+MCV	Eventos Micro+Macro	IAM+EVC+H+R+M
HR (95% IC)	0.90	0.90 (0.82-0.98)	0.88
Punto final primario	(0.78-1.04)	Total 0.94 (0.84-1.06) Macro	(0.74-1.05)
HR (95% IC)	01.22	0.93 (0.83-1.06)	1.07
Muerte	(1.01-1.46)		(0.81-1.42)

Cuadro 2. Resumen de los datos más importantes de los estudios ACCORD, ASDVSNCE y VADT. En la línea superior se observan las metas de HbA1c propuestas para los brazos de tratamiento intenso vs convencional; en la línea intermedia, el número de individuos incluidos y los puntos finales primarios de cada estudio; en las dos líneas inferiores se observan los HR para el punto final primario (ninguno de ellos con diferencia significativa a favor de la terapia intensa) y de muerte, la cual en el estudio ACCORD muestra un exceso de riesgo de 22%.

Tomado de: Skyler JS, et al. ADA-ACCF-AHA. *Circulation*. 2009;119:351-357.

Con independencia de análisis muy puntuales, casi siempre controversiales, las conclusiones más significativas de “el trío” de ensayos terapéuticos referidos, clínicamente relevantes y avalados por la American College of Cardiology Foundation, la American Heart Association y la American Diabetes Association,²⁷ pueden resumirse en el siguiente pentálogo, extraído de la comunicación de consenso publicada el 20 de enero del 2009:

1. La concentración de HbA1c menor de 7% reduce significativamente la incidencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía (DCCT y UKPDS). Recomendación clase I, nivel de evidencia A (ACC-AHA).
2. La concentración de HbA1c menor de 7% reduce significativamente, a largo plazo, la incidencia de enfermedad cardiovascular (DCCT y UKPDS). Es-

pecialmente cuando el tratamiento es óptimo (HbA1c menor de 7%) y se inicia en la fase temprana de la enfermedad. En esta arena, el tratamiento con una meta de HbA1c menor de 6% no demostró ser superior al tratamiento convencional con una meta de HbA1c menor de 7% (ACCORD-ADVANCE-VADT). Recomendación clase IIB, nivel de evidencia A (ACC-AHA).

3. La concentración de HbA1c entre 6 y 7% reduce significativamente la incidencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía (DCCT, UKPDS y ADVANCE). Sin embargo, este régimen se recomienda en individuos jóvenes, con diabetes mellitus de reciente inicio, con bajo riesgo de hipoglucemia (incluye capacidad para el automonitoreo) y sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular. Recomendación clase IIa, nivel de evidencia C (ACC-AHA).
4. La concentración de HbA1c alrededor de 7.5% (7 a 8%) podría ser adecuada, especialmente en individuos viejos, con diabetes mellitus de larga evolución, con riesgo de hipoglucemia (incluye incapacidad para el automonitoreo) y con evidencia clínica de enfermedad cardiovascular (ACCORD). Recomendación clase IIa, nivel de evidencia C (ACC-AHA).
5. La prevención de la enfermedad cardiovascular en el individuo con diabetes mellitus tipo 2, requiere un abordaje multifactorial que incluya la modificación del estilo de vida, el uso de aspirina, el control óptimo de las concentraciones de lípidos, tensión arterial y glucosa (STENO-2).

Sin lugar a duda, el concepto STENO-2²⁰ va más allá de la visión de que la glucosa es la que debe orientar la terapia integral en el enfermo con diabetes mellitus tipo 2. De hecho, estos fundamentos son compartidos por la publicación de consenso AHA-ADA sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular aterosclerosa en el diabético.²⁸

Cuál es el fármaco de elección para el control glucémico

Si existió durante los últimos años una controversia en Medicina, fue aquella sobre “el mejor” grupo farmacológico para el tratamiento de la glucemia en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Están bien establecidos los dos grupos farmacológicos para normalizar la glucemia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2.

1. El grupo suplementador de insulina, encabezado por la misma hormona en sus diferentes formas, incluyendo las análogas. Las sulfonilureas que al inhibir con mayor (glimepirida) o menor (glibenclamida) especificidad a los receptores de membrana SUR-1 (canales de K, cuyo cierre se activa por ATP) de la célula beta, provocan el ingreso de calcio y la secreción de insulina. De investigación más reciente, los inhibidores de la enzima Di-Peptidil-Peptidasa IV (IDPP-IV) y los análogos de la incretina GLP-1 “Glucagon-Like-Peptide 1”, ambos con un efecto también secretor de insulina, dependiente de la unión de la incretina o su análogo a su receptor de membrana asociado a proteínas G de la célula beta, amén de otras acciones.²⁸
2. El grupo sensibilizador a la insulina, representado por la metformina, que al activar a la enzima AMP-cinasa en las células del eje metabólico y endoteliales, incrementa la sensibilidad a la insulina. Las glitazonas, especialmente la pioglitazona que al ejercer una acción agonista sobre los receptores nucleares cuya activación estimula la proliferación de peroxisomas o PPARs de los tipos gamma y alfa en las células del eje metabólico, endoteliales y otras, incrementa la sensibilidad a la insulina, amén de otras acciones.²⁸

Dada la existencia de dos grupos farmacológicos y de “dos corrientes” terapéuticas para enfrentar el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, la cual, como ya se comentó es una mezcla de RIS + insuficiencia de la célula beta para la producción de insulina, hay una gran cantidad de ensayos de investigación que tratan de aclarar cuál es la opción farmacológica de elección. Resultado: ningún estudio ha demostrado la superioridad de un régimen farmacológico sobre otro.²⁹

Los algoritmos actuales de tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus tipo 2, como el del binomio ADA-EASD, publicado en el inter de los años 2008-2009,²⁹ guían la decisión farmacológica inicial y su secuencia, por tres criterios (Figura 3):

- a) Nivel de evidencia de eficacia y seguridad en la reducción de HbA1c.
- b) Nivel de HbA1c basal del individuo.
- c) Nivel de evidencia de seguridad cardiovascular. Este punto es vital, especialmente al pensar en dos grupos farmacológicos: las glitazonas que se han asociado con incremento de grado variable en la incidencia de

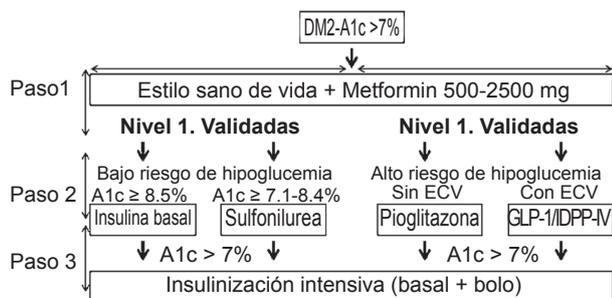


Figura 3. Algoritmo 2008-2009 propuesto por la ADA-EASD para el tratamiento inicial y de seguimiento en DM2. En este algoritmo se sugiere siempre iniciar con estilo de vida sano + Metformin. Posteriormente se privilegian las terapias validadas en cuanto a eficacia y seguridad cardiovascular (nivel 1), cuya selección dependerá del nivel basal de HbA1c. Las terapias en validación (nivel 2) se recomiendan en perfiles muy seleccionados de individuos. Tomado de Nathan DN, et al. *Diabetes Care* 2008;31:1-11.

eventos cardiovasculares y los IDPP-IV, así como los análogos del GLP-1, cuya evidencia de seguridad cardiovascular a largo plazo, es aún escasa, si bien está en extensa investigación.

Para dar luz a este controversial tópico, en los individuos con diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular aterosclerosa, se diseñaron dos grandes proyectos en este decenio; el estudio BARI-2D²¹ y el estudio FREEDOM.³⁰ La promesa de ambos estudios es definir cuál es la estrategia dual óptima de tratamiento de la hiperglucemia y de la isquemia miocárdica en el individuo con la dupla diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa.

Robert Frye, a la cabeza del grupo de investigadores del estudio BARI-2D (en el cual participó México), publicó en *New England Journal of Medicine* el 11 de junio del 2009²¹ los resultados de este trascendente ensayo, el cual da, por ahora, respuestas formales a controversias previas. Sin embargo, es importante considerar que los resultados de estudios en evolución, especialmente el proyecto FREEDOM,³⁰ dirigido por Valentin Fuster, podrán reforzar, complementar o controvertir las conclusiones de BARI-2D.

El objetivo primario del estudio BARI-2D fue la reducción de muerte de cualquier causa y el objetivo secundario la reducción de la combinación de muerte de cualquier causa más infarto miocárdico, más enfermedad vascular cerebral (eventos cardiovasculares mayores).

Las dos hipótesis de investigación de este estudio, cuyo reclutamiento se inició en el año 2001, el seguimiento concluyó en el año 2008 y cuya iniciativa partió de los NIH o National Institutes of Health de Estados Unidos, con apoyo de la industria farmacéutica, fueron las siguientes:

- a) La primera era que, la revascularización percutánea o quirúrgica, temprana y óptima, sería superior al tratamiento médico de la isquemia miocárdica secundaria a aterosclerosis coronaria.
- b) La segunda era que el tratamiento farmacológico sensibilizador a la insulina sería superior al tratamiento farmacológico suplementador de insulina, que para ambas estrategias es 7% en la concentración meta de HbA1c.

Resultado general abreviado: ninguna de las dos hipótesis de investigación se cumplió. En otras palabras, la incidencia del objetivo primario y secundario fue similar, independientemente de si el tratamiento de la isquemia miocárdica era la revascularización o la terapia farmacológica, así como si el tratamiento de la hiperglucemia era a través de la sensibilización o de la suplementación de insulina.

Realmente una enseñanza que trascenderá y que por su importancia amerita el siguiente análisis más detallado.

La población del estudio BARI-2D estuvo constituida esencialmente por individuos con diabetes mellitus tipo 2 (confirmada por glucemia o en tratamiento farmacológico y con un tiempo promedio de diabetes mellitus tipo 2 de 10.4 años) y enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínicamente estable, caracterizada por estenosis angiográfica coronaria $\geq 50\%$ de alguna arteria coronaria más isquemia miocárdica o bien estenosis angiográfica de alguna arteria coronaria $\geq 70\%$ más angina de pecho, isquemia miocárdica, o ambas, y, por lo tanto, con indicación de revascularización miocárdica. Se realizó de acuerdo con los avances en función del momento de aleatorización de cada individuo al estudio.

El diseño del estudio partió de la asignación no aleatorizada al método de revascularización percutánea o quirúrgica. Asignación abierta que se basó en el criterio del equipo médico-quirúrgico tratante de cada sitio de investigación, a su vez modulado por las recomendaciones vigentes (por ello este estudio no es una comparación de métodos de revascularización es decir, cirugía versus intervención percutánea).

Una vez asignados los individuos con diabetes mellitus tipo 2-enfermedad cardiovascular aterosclerosa al método de revascularización de elección, se realizó la primera aleatorización entre revascularización temprana por el método elegido (cirugía o revascularización percutánea) o tratamiento médico para la isquemia miocárdica.

La segunda aleatorización se realizó en cada uno de los cuatro subgrupos de tratamiento de la isquemia miocárdica: un sub-subgrupo a terapia sensibilizadora y su contraparte a terapia suplementadora. Así, el análisis final incluyó ocho subsubgrupos.

La meta terapéutica para HbA1c fue menor de 7%. Las otras metas “obligatorias”, inspiradas en las guías respectivas,³¹ fueron: colesterol LDL <100 mg/dL, tensión arterial \leq 130/80 mmHg, complementadas con instrucción y supervisión acerca de dieta, ejercicio físico y, en su caso, interrupción del tabaquismo.

Tratamiento de la isquemia miocárdica en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa

Por su diseño, los resultados del estudio BARI-2D permiten las siguientes conclusiones de gran aplicación clínica:

1. En población con diabetes mellitus tipo 2 de mediana evolución (promedio 10.4 años), la isquemia miocárdica es sintomática en la mayoría de los individuos (82.1%).
2. La angiografía coronaria indicada con base clínica más evidencia de isquemia miocárdica, es el método que define el tipo de revascularización miocárdica. En individuos con obstrucción significativa (>50%) de una o más arterias epicárdicas con isquemia miocárdica correspondiente o angina de pecho (perfil BARI-2D), se pueden hacer las siguientes sugerencias terapéuticas:
 - a) La extensión y la gravedad de la aterosclerosis coronaria es la principal variable para decidir entre revascularización quirúrgica o percutánea. Por lo general, los individuos con obstrucción del tronco izquierdo, de tres o más arterias, con oclusión total de una o más arterias, con revascularización previa o con daño miocárdico moderado-extenso, son aptos para la revascularización quirúrgica.
 - b) Después de seleccionar el método óptimo de revascularización, cuando se compara la revascularización

temprana (incluyendo quirúrgica más percutánea) con el tratamiento farmacológico óptimo de la isquemia miocárdica, a cinco años de seguimiento, no existen diferencias en mortalidad total, ni en la suma de muerte más infarto miocárdico, más enfermedad vascular cerebral. Sin embargo, deben considerarse varios puntos muy específicos. Primero; a cinco años de la asignación original, 39.7 y 43.3% de los individuos tratados farmacológicamente requieren, por agravamiento de su enfermedad, revascularización quirúrgica o percutánea, respectivamente. Segundo; el subgrupo de individuos seleccionados a revascularización quirúrgica temprana y operados, tuvo mejor pronóstico (estadísticamente significativo) que su contraparte tratada farmacológicamente, aún más, si el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 fue de tipo sensibilizador a insulina. Esta observación no es válida para el subgrupo de individuos seleccionados para revascularización percutánea temprana e intervenidos, en el cual el pronóstico fue similar a su contraparte tratada farmacológicamente, independientemente del tipo de terapia farmacológica de la diabetes mellitus tipo 2. Tercero y corolario; en un individuo con diabetes mellitus tipo 2, isquemia miocárdica y aterosclerosis coronaria grave, caracterizada por uno o varios de los siguientes signos angiográficos: compromiso del tronco izquierdo, obstrucción de tres o más arterias, obstrucción total de una o más arterias, cirugía previa o daño miocárdico moderado-extenso, o ambos, la revascularización quirúrgica temprana complementada con un tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de tipo sensibilizador a la insulina más tratamiento integral y óptimo de los otros factores de lesión endotelial, es la mejor opción terapéutica. Fuera de este escenario, es decir en individuos con aterosclerosis coronaria leve o moderada, la revascularización quirúrgica o percutánea tempranas, o ambas, ofrecen el mismo pronóstico que el tratamiento farmacológico óptimo de la isquemia miocárdica. Así mismo, fuera de dicho escenario, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con terapia farmacológica sensibilizadora o suplementadora de insulina brinda el mismo pronóstico.

Las premisas previas derivadas del estudio BARI-2D, se cumplen cuando los individuos son tratados en ambien-

tes cardiológicos óptimos, con equipos intervencionistas y quirúrgicos calificados y con el cuidado de llegar en forma obsesiva al control de todos los factores de lesión endotelial (LDL <100 mg, tensión arterial menor de 130/80 mmHg y estilo de vida sano, incluida la abstinencia del tabaquismo).

Sólo así, la posibilidad de los individuos con el perfil BARI-2D de supervivir cinco años es, en promedio, de 88% y de hacerlo libre de eventos cardiovasculares mayores lo es, en promedio, de 77%.

La concordancia de los resultados del estudio BARI-2D, con los de otras importantes investigaciones recientes,^{32,33,34} es una evidencia privilegiada del tratamiento del binomio diabetes mellitus tipo 2-enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínicamente estable, con base en la cual es válido hacer las siguientes tres conclusiones, apoyadas por expertos en el tema:³⁵

1. En el individuo con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa, la meta sugerida para el control glucémico oscila entre 6 y 7% de HbA1c. En casos seleccionados podría sugerirse una meta mayor a 7% o menor a 6%. El control óptimo multifactorial debe ser una premisa.^{17-20,27}
2. En el individuo con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa, el esquema farmacológico suplementador de insulina es igual de eficaz que el esquema sensibilizador de insulina en la reducción de muerte y de eventos cardiovasculares mayores. La única excepción es el subgrupo de individuos con aterosclerosis coronaria grave, en el cual el esquema sensibilizador es estadísticamente superior al esquema suplementador. Este último también se asocia con un incremento estadísticamente significativo de hipoglucemia grave, no correlacionada con incremento de mortalidad.^{21,29}
3. En el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínicamente estable, con aterosclerosis coronaria e isquemia miocárdica o angina de pecho correspondientes, la estrategia de revascularización temprana (quirúrgica o percutánea) como primer método de tratamiento de la isquemia miocárdica, no es superior al tratamiento farmacológico óptimo de ésta. La única excepción es el subgrupo de pacientes con indicación de revascularización con un patrón de aterosclerosis coronaria grave, en el cual sólo la cirugía temprana es superior al tratamiento farmacológico.^{21,32-35}

Tratamiento del binomio diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínicamente inestable (SICA)

Generalidades

La hiperglucemia es un biomarcador de riesgo de morbilidad y mortalidad intra y extra hospitalarias en el individuo con SICA, tanto en quien la diabetes mellitus ya es conocida, como en aquel sin diagnóstico previo de la enfermedad. Incluso, en este último subgrupo, un mismo nivel de hiperglucemia lleva implícito un peor pronóstico que en aquel individuo con diagnóstico conocido de diabetes mellitus.

Si bien existen muchos tópicos de controversia y otros por investigar en esta arena clínica, aquí se presentan los sustentados por evidencia científica.³⁶

Tratamiento de la glucemia en el individuo con enfermedad cardiovascular aterosclerosa inestable (SICA)

El nivel seguro de glucemia en el individuo con un SICA se considera entre 90 y 140 mg/dL. Cifras inferiores o superiores se han asociado con un incremento significativo de la morbilidad y la mortalidad.³⁶ (Figura 4)

Una cifra mayor de 180 mg/dL es una indicación para iniciar tratamiento farmacológico y la insulina es el fármaco de elección para incorporar al individuo en el nivel seguro de glucemia durante la fase aguda del SICA, especialmente durante la estancia en la unidad de cuidados coronarios. La infusión intravenosa continua de alguna insulina análoga de acción ultra-rápida, por ejemplo la glulisina, guiada por un monitoreo glucémico continuo o intermitente de glucosa y potasio, es una estrategia óptima para dicho fin.³⁶

Esta recomendación es avalada por la última publicación de consenso 2009 de la ACCF y la AHA en relación con las guías para el manejo del individuo con SICA tipo infarto miocárdico con elevación del segmento ST.³⁷ Sin embargo, debe resaltarse que aún es un asunto pendiente en investigación la determinación de los umbrales glucémicos y de las estrategias farmacológicas ideales para lograrlos en el individuo con SICA e hiperglucemia.

Una vez transcurrida la fase aguda del SICA, el nivel seguro de glucemia se mantendrá de acuerdo con el estatus global del paciente. Es recomendable hacer una transición progresiva desde la insulinización por infusión intravenosa continua de insulina ultra-rápida, hacia la insulinización por vía subcutánea con insulina de acción intermedia o

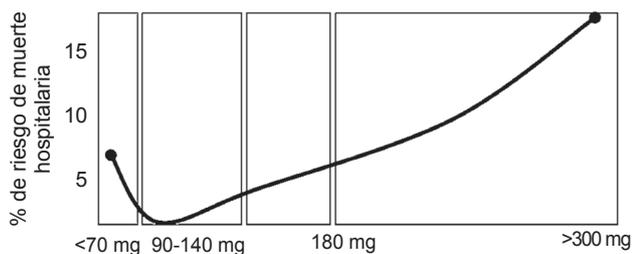


Figura 4. Meta-análisis de la relación entre mortalidad hospitalaria y nivel de glucemia en individuos con ECA. Se observa claramente que la zona “segura” se encuentra entre 90 y 140 mg/dl de glucemia promedio, así mismo se observa un incremento de mortalidad con cifras superiores a 140 mg/dl, el cual se exagera con valores arriba de 180 mg/dl. Finalmente es claro un “fenómeno J” con cifras de glucemia promedio inferiores a 90 mg/dl.

Modificado de Deedwania P et al. *Circulation*. 2008;117:1610-1619.

basal y finalmente cuando el estado clínico y metabólico lo indique, hacia terapia mixta con insulina intermedia o basal más hipoglucemiante oral o exclusivamente este último. Sobre todo en los pacientes sin diagnóstico previo de diabetes mellitus, antes del alta hospitalaria se debe establecer el estatus glucémico con la determinación de glucemia basal, HbA1c y, en caso indicado, curva de tolerancia oral a la glucosa. De acuerdo con la evaluación se establecerá el tratamiento normoglucemiante correspondiente de acuerdo con las guías revisadas.²⁷

Tratamiento de la isquemia miocárdica en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa inestable (SICA)

En el paciente con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la reperfusión primaria es el método de elección. En el sujeto con SICA sin elevación del segmento ST, el tratamiento de la isquemia miocárdica debe basarse en su estado clínico y en los resultados del ECG y de otras variables o biomarcadores que permitan clasificar el nivel o grupo de riesgo (bajo, intermedio o alto) de cada persona. Para ello se han diseñado múltiples sistemas de estratificación, el “TIMI-Risk-Score” es el más utilizado.

Sin entrar en detalles que están fuera del propósito de este artículo, el riesgo (TIMI-Risk-Score) de cada individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa y un SICA normará el tratamiento óptimo de la isquemia miocárdica.^{37,38}

Prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerosa en el individuo con diabetes mellitus

En forma sucinta a continuación se enumeran los lineamientos preventivos propuestos por la ADA y la AHA para reducir el riesgo de un evento clínico por enfermedad cardiovascular aterosclerosa en el individuo con diabetes mellitus.³¹ En términos generales, estos lineamientos son válidos para prevención primaria y secundaria, en el entendimiento de que el diabético con enfermedad cardiovascular aterosclerosa clínica concomitante, es un sujeto de riesgo muy alto (más de 3% anual), en quien, por ejemplo, la meta sugerida de colesterol-LDL es de menos de 70 mg/dL, amén de otras consideraciones muy puntuales, especialmente en el individuo con diabetes mellitus-enfermedad cardiovascular aterosclerosa y SICA.

En el a,b,c de la prevención de enfermedad cardiovascular aterosclerosa en el individuo con diabetes mellitus, deben considerarse:

- Estratificación del riesgo cardiovascular. Independientemente del diagnóstico de diabetes mellitus, que impone un riesgo alto (más de 2% anual), con un propósito terapéutico, es importante determinar en cada individuo el nivel exacto de riesgo cardiovascular y las variables que lo determinan.
- Modificación del estilo de vida. El control del peso corporal, la dieta y el ejercicio físico son los tres fundamentos del estilo de vida en el individuo con diabetes mellitus.
- Control de la presión arterial. Las metas sugeridas de tensión arterial sistólica y diastólica en el individuo con diabetes mellitus son menos de 130 y menos de 80 mmHg, respectivamente. La combinación de estilo de vida más terapia farmacológica es la estrategia sugerida y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona son los fármacos de primera elección.
- Control de los lípidos sanguíneos. Las metas sugeridas de lípidos sanguíneos son: colesterol-LDL menor de 100 mg/dL, colesterol no-HDL menor de 130 mg/dL (medirlo cuando el nivel de triglicéridos sea >200 mg/dL), colesterol HDL en mujer más de 50 mg/dL, en hombre más de 40 mg/dL y triglicéridos menores de 150 mg/dL. Las estatinas son los fármacos de elección para la reducción del colesterol-LDL y los fibratos, especialmente el fenofibrato y la niacina lo son para la reducción del colesterol no-HDL

o los triglicéridos, o ambos, y el incremento del colesterol-HDL, respectivamente.

- e) Terapia anti-tabaco.
- f) Terapia anti-plaquetaria. Se sugiere el empleo de aspirina a dosis entre 75 y 162 mg/día en individuos mayores de 40 años de edad con diabetes mellitus y algún otro factor de riesgo cardiovascular. La intolerancia gástrica a la aspirina o la alergia a la misma podrían sugerir la indicación de otro antiplaquetario.
- g) Control de la glucosa.

REFERENCIAS

1. Levenson JW, Skerrett PJ, Gaziano JM. Reducing the global burden of cardiovascular disease: The role of risk factors. *Prev Cardiol* 2002;5:188-199.
2. Cardiovascular Disease: WHO: <http://www.who.int/cvd/Cardio-Broch.pdf> 2002
3. Velásquez O, Rosas M, Lara A, et al. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: resultados finales de la ENSA 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
4. Fanghanel G, Velásquez-Monroy O, Lara A, Sánchez-Reyes L, et al. Epidemiología cardiovascular en México. Estudio comparativo entre datos Nacional y una población cautiva de Trabajadores en el Distrito Federal. *Diabetes Hoy* 2004;5:1252-1261.
5. Fanghanel G, Sánchez-Reyes L. Complicaciones macrovasculares en la diabetes tipo 2 y su relación con el riesgo cardiovascular. *SAM Diabetes Libro 4*. México: Intersistemas, 2008.
6. Goraya T, Leibson C, Palumbo P. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. A population based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:946-953.
7. Rosner-Preis S, Hwang Shih-Jen, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-1735.
8. Rosner-Preis S, Pencina MJ, Hwang Shih-Jen, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;120:212-220.
9. Olaiz G. ENSANUT 2006. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México 2006.
10. Morales E. Endocrinología. Síndrome metabólico, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica. Análisis integrado de los fundamentos, el diagnóstico y el tratamiento. 1ª ed. Aguascalientes: Rupestre, 2005;p:89-162.
11. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444:860-866.
12. Morales E. Atlas de riesgo cardio metabólico total. De la obesidad hacia la aterotrombosis a través de la metainflamación. Aguascalientes: Atheros, 2009;p:15-50.
13. McGill, McMahan A, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century. Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation* 2008;117:1216-1227.
14. Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2009;119:382-389.
15. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
16. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetic patients requiring glucose-lowering therapy and non diabetics with prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk. A population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117:1945-1954.
17. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
18. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
19. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N et al for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
20. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
21. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-2515.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with sulfonylureas and insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS-34). *Lancet* 1998;352:854-865.
24. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen years mortality in Coronary Drug Project patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-1255.
25. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trial. Editorial. *N Engl J Med* 2008;358:2630-2633.
26. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. Editorial. *N Engl J Med* 2008;358:2633-2635.
27. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VADT diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351-357.

28. Morales E. Atlas de riesgo cardio metabólico total. De la obesidad hacia la aterotrombosis a través de la metainflamación. 1ª ed. Aguascalientes: Atheros, 2009;p:94-108.
29. Nathan DN, Buse JB, Davidson MB, et al. Consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD). Manejo de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: algoritmo de consenso para el comienzo y los ajustes de la terapia. *Diabetes Care* 2008;31:1-11.
30. www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00086450 (FREEDOM).
31. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris L, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114-126.
32. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1600-1606.
33. Hlatky MA, Boothroyd DB, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multi-vessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190-1197.
34. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous intervention vs coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-972.
35. Boden WE, Taggart DP. Diabetes with coronary disease. A moving target amid evolving therapies? Editorial. *N Engl J Med* 2009;360:2570-2572.
36. Deedwania P, Kosiborod M, Barret E, et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2008;117:1610-1619.
37. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction) and a ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). *Circulation* 2009;120:2271-2306.
38. Ryan RJ, Cannon CP, Gibler WB. Non ST elevation ACS in the emergency department. *Critical pathways in cardiovascular medicine*. 2th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2007;p:27-38.

Manuel Ramiro H.

Julia Navarro. **Dime quién soy. Plaza y Janes. Barcelona. 2010.** Hace unos días (7 de agosto de 2010) apareció en el periódico El País, en una de sus secciones culturales (*Babelia*), una serie sobre la novela histórica (NOVELA E HISTORIA una relación difícil). En uno de los artículos (Los juglares y la historia, de Gisbert Haefs) el autor tomando, debidamente o no, la voz de muchos pide clemencia y entendimiento a los historiadores para el género literario. En otro (Una cantera inagotable de ficción de Fietta Jarque) un historiador acepta que la novela puede ser otra forma de contar la historia y algún otro considera que la historia es una disciplina demasiado difícil y sería para intentar difundirla de manera novelada. Quedan los diferentes argumentos para que los lectores tomen posiciones. Desde luego habría que empezar porque el género literario, la novela, siempre es histórica, primero porque aunque narre la actualidad más intensa, para cuando la obra aparece, esa actualidad ha pasado y cuenta una historia aunque ésta sea reciente. La novela para ser creíble tiene que establecerse en el momento en que se desarrolla y por tanto ese momento debe ser natural y cierto, aunque la trama y los personajes sean ficticios, sin embargo, estos últimos en las grandes novelas nunca lo son totalmente. Umberto Eco siendo un gran historiador, reconocido por los académicos, trascenderá por *El nombre de la rosa*, porque con su novela logra contar describir y enseñar muchos aspectos históricos mejor y a más gentes que con otras de sus obras puramente o académicamente históricas.

Pocos días antes de la aparición en *Babelia* de los artículos comentados, había yo terminado de leer la obra que quiero ahora recomendar.

La autora ha tenido otros grandes éxitos, tanto en obras de crítica o actualidad política como en el género de

la novela, (*La hermandad de la Sabana Santa, La Biblia de barro y La sangre de los inocentes*) que la colocan como escritora de Best Seller o muy cerca de ello. Esto podría ser para ciertos círculos un desprestigio, aunque por otro lado una fortísima carta de presentación ante los lectores.

Dime quién soy es una novela que puede clasificarse con un thriller, (*El nombre de la rosa* es una destacada obra de este subgénero). Narra la vida de una mujer desde la Segunda República en España (1935) hasta la caída del Muro de Berlín (1989), desde un punto de vista un largo periodo, aunque son sólo un poco más de 50 años que ocupan un atribulado espacio de tiempo en Europa.

El personaje central pasa de ser una joven mujer y esposa tradicional de principios del siglo pasado en España, a una activista comunista centroeuropea, a una espía inglesa y americana primero dentro de los círculos fascistas de Italia y Alemania y después en Rusia y Europa del Este, durante la Guerra Civil Española, la Segunda Guerra Mundial y la Guerra Fría. Todo contado con una gran precisión de los tiempos y las situaciones. Relatada con una gran riqueza y agilidad que hacen que ésta muy larga obra de más de mil páginas (1094) se lea con facilidad. Todas las situaciones son absolutamente reales, puntualmente descritas, lo que las hace totalmente creíbles; que todo, que es mucho, suceda en un sólo personaje es posible, aunque no se que tanto probable.

Otro encanto de la novela es que la historia de Amelia Garayoa sea descubierta y narrada retrospectivamente por un bisnieto que no conocía hasta antes ni siquiera la existencia de su comprometida y aventurera bisabuela.

Muy bien descrita y perfectamente ambientada, *Dime quién soy*, es una deliciosa obra que además resalta y nos enseña aspectos históricos fundamentales.



Envejecimiento humano. Una visión transdisciplinaria

Dr. Luis Miguel Gutiérrez Robledo y Dr. Héctor Gutiérrez Ávila

Paradójicamente, el Instituto más joven es el que se dedica al envejecimiento. El Instituto de Geriátría nace con los mejores augurios y empieza muy pronto a dar frutos. Ha logrado conjuntar un equipo multidisciplinario de expertos que se complementan en sus visiones y que están destinados a aportar el conocimiento que fundamente las políticas públicas en torno a los adultos mayores. Uno de los ya muchos logros de este Instituto y sus integrantes es este espléndido volumen que condensa el conocimiento vigente sobre el candente tema del envejecimiento: desde los aspectos biológicos, la fisiología geriátrica, los principales síndromes que afectan a este grupo de edad, las implicaciones psicosociales, el papel de la sociedad organizada hasta las propuestas para enfrentarlo con mayor madurez e inteligencia. Conjunta este texto las aportaciones de 61 expertos en 37 capítulos y dos prólogos, uno de ellos del Secretario de Salud; cada uno de los capítulos es una puesta al día, un estado del arte, en un poco más de 400 cuartillas, coordinados por los doctores Luis Miguel Gutiérrez Robledo, director general del Instituto de Geriátría, y Héctor Gutiérrez Ávila, su director de investigación. El contenido trasciende su título pues no sólo se refiere al proceso sino a muchas de sus atributos, implicaciones y consecuencias, así como a los abordajes factibles.

Las sociedades contemporáneas tardíamente han hecho conciencia de los aspectos sociales del envejecimiento. La sociedad mexicana, en particular, ha partido con mucho rezago y está recorriendo caminos que ya cursaron otras comunidades. Por fortuna ya se cuenta con el contingente

del Instituto de Geriátría y con la red que se ha creado bajo su iniciativa, como espacio de reflexión y análisis y como crisol de iniciativas.

El envejecimiento es ciertamente un proceso, continuo, progresivo e irreversible, universal aunque heterogéneo, capaz de producir cambios fenotípicos y que frecuentemente se asocia con cambios patológicos. Se ha dicho que sólo hay dos alternativas: envejecer o no, y tal parece que la segunda resulta menos deseable que la primera. Se tiende a identificar como un estado de declinación progresiva de las funciones orgánicas, pero parece más razonable considerarlo como en estado vital, evolutivo en el que, ciertamente, las características son distintas a las que muestran otros grupos de edad, pero no necesariamente peores. Cada edad tiene sus atributos, sus ventajas y desventajas. Cito a Vicente Riva Palacio:

"...que tiene la vejez horas tan bellas
como tiene la tarde sus celajes
como tiene la noche sus estrellas"

Lo que tenemos que hacer, sin duda, es comprender el proceso de envejecimiento, ubicarlo en su espacio, conocer sus propiedades, identificar sus implícitos, meditar sus señales, vislumbrar sus madrigueras, explotar sus bondades, examinar sus fortalezas y aceptar sus limitaciones. Para todo ello, este libro será en verdad un referente.

Dr. Alberto Lifshitz

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 cuádruplicado, 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.** Expresar 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