



EDITORIAL

- 121 **Algunas notas sobre el discurso médico**
Horacio Jinich

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 129 **Cambios electrocardiográficos en pacientes en DPCA en relación con electrolitos séricos y creatinina**
Eder Natanael Flores-López, Maximino Miranda García
- 135 **Comparación de dosis fija versus de reducción de acenocumarina en pacientes con trombosis venosa profunda para alcanzar una razón normalizada internacional entre 2 y 3 segundos**
Ricardo Chávez-Torres, Cesar I. Elizalde-Barrera, Zoraya Barragán-Jiménez, Saúl Huerta-Ramírez
- 142 **Concentraciones de HbA_{1c} como factor de riesgo de muerte en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2**
Juan Andrés Méndez García, Luis Alfonso Romero Robles, Erika Karina Tenorio Aguirre, Norma Mateos Santa Cruz, Margarita Torres Tamayo, Rogelio Zacarías Castillo
- 148 **Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en el primer nivel de atención**
María Nelly Ávila Saldivar
- 154 **Correlación de la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis**
Juan Pablo Ramírez Hinojosa, Ariadna Irais Ramírez Polo, Carlos Enrique López Aguilar, Heriberto Maya Romero, Raúl Carrillo Esper
- 159 **Ensayo clínico para evaluar la efectividad de una combinación fija de glimepirida y metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2**
Victor Hugo Olmedo Canchola, Jorge Enters Altés, Rosa E. Del Angel Cruz, Maria de Lourdes Rosas Heredia

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 164 **Hiperglucemia por estrés**
Jesus Enrique Calvo Colindrez, Jesus Duarte Mote, Victor Enrique Lee Eng Castro, Rogelio F. Espinosa López, Socorro Romero Figueroa, Graciela Sánchez Rojas
- 171 **Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad**
Luis Fernando García-Frade Ruiz Emmanuel Solís Ayala
- 179 **Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal**
Raúl Carrillo Esper, Armando Vázquez Rangel, Maribel Merino López, Carlos Peña Pérez, Jorge Nava López, Isis Espinoza de los Monteros Estrada, Teresa de la Torre León, Agustín Omar Rosales Gutiérrez, Luis Daniel Carrillo Córdova, Dulce María Carrillo Córdova, Carlos Alberto Carrillo Córdova
- 192 **Incidencia, repercusión clínico - económica y clasificación de la desnutrición hospitalaria**
Gilberto Fabián Hurtado Torres
- 200 **La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante**
Laura Olivia Estrada Hernandez, María de Lourdes Morales Enriquez, María Daniela Ríos Smith, María del Rocio Estrada Hernández, Dante Jesús Rivera Zetina

CASOS CLÍNICOS

- 204 **Leishmaniasis visceral, reporte de cuatro casos y revisión de la literatura**
Victor Cruz Hernández, Samuel León Tapia, Miguel Angel Cruz Reyes, Rosa Sosa López, Ángeles Arango Díaz, Edith González Sánchez
- 210 **Criptococosis Meningea en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso**
Daniel Alonso Martínez, Erick Ramiro Guerrero, Eduardo Espino López
- 213 **Enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espino-bulbar). Reporte de caso y revisión de la bibliografía**
Montserrat Berenice Duran-Salgado, Francisca Fernández-Valverde, Edwin Steven Vargas-Cañas, Paola Medina Luna
- 219 **Taquicardia de QRS ancho en un paciente con anomalía de Ebstein. Reporte de caso**
Antonio Cortés Ortiz, Daniel Benítez, David Arturo Sánchez Islas

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 224 **Presentación libro "La Otra Historia Clínica". Herlinda Dabbah Mustri y Alberto Lifshitz editores. Plumas y Letras. México D.F. 2011**
Horacio Senties Madrid

Medicina Interna

de México

Editor fundador

Manuel Ramiro Hernández

Coeditores

Enrique Nieto Ramírez

Eduardo Aguirre Alanís

La revista **Medicina Interna de México** es una publicación continua, independiente, de artículos originales, revisiones y casos clínicos editada por un grupo de médicos internistas con especialidad en las distintas ramas de la medicina interna. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2021060918445800-203. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO.

Editada y producida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México.
E-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores.

Medicina interna de México es una publicación continua, de acceso abierto a todos los médicos internistas y especialistas en las ramas de la medicina interna. No se cobra a los autores por publicar. Su historial, antecedentes de continuidad y aparición en las bases de datos de Scielo, CrossReference y reportada en Scimago avalan su seriedad por ser arbitrada por pares reconocidos.

www.medicinainterna.org.mx

ÍNDICE

EDITORIAL

- 121 Algunas notas sobre el discurso médico
Horacio Jinich

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 129 Cambios electrocardiográficos en pacientes en DPCA en relación con electrolitos séricos y creatinina
Eder Natanael Flores-López, Maximino Miranda-García
- 135 Comparación de dosis fija versus de reducción de acenocumarina en pacientes con trombosis venosa profunda para alcanzar una razón normalizada internacional entre 2 y 3 segundos
Ricardo Chávez-Torres, César I. Elizalde-Barrera, Zoraya Barragán-Jiménez, Saúl Huerta-Ramírez
- 142 Concentraciones de HbA_{1c} como factor de riesgo de muerte en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2
Juan Andrés Méndez-García, Luis Alfonso Romero-Robles, Erika Karina Tenorio-Aguirre, Norma Mateos-Santa Cruz, Margarita Torres-Tamayo, Rogelio Zacarías-Castillo
- 148 Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en el primer nivel de atención
María Nelly Ávila-Saldivar
- 154 Correlación de la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis
Juan Pablo Ramírez-Hinojosa, Ariadna Iraís Ramírez-Polo, Carlos Enrique López-Aguilar, Heriberto Maya-Romero, Raúl Carrillo-Esper
- 159 Ensayo clínico para evaluar la efectividad de una combinación fija de glimepirida y metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2
Víctor Hugo Olmedo-Canchola, Jorge Enters-Altés, Rosa E. Del Angel-Cruz, María de Lourdes-Rosas Heredia

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 164 Hiperglucemia por estrés
Jesús Enrique Calvo-Colindrez, Jesús Duarte-Mote, Víctor Enrique Lee Eng-Castro, Rogelio F. Espinosa-López, Socorro Romero-Figueroa, Graciela Sánchez-Rojas
- 171 Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad
Luis Fernando García-Frade Ruiz, Emmanuel Solís-Ayala
- 179 Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal
Raúl Carrillo-Esper, Armando Vázquez-Rangel, Maribel Merino-López, Carlos Peña-Pérez, Jorge Nava-López, Isis Espinoza de los Monteros-Estrada, Teresa de la Torre-León, Agustín Omar Rosales-Gutiérrez, Luis Daniel Carrillo-Córdova, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova

INDEX

EDITORIAL

- 121 Some notes on the medical speech
Horacio Jinich

ORIGINAL ARTICLES

- 129 Changes electrocardiographic in patients in dialysis peritoneal continuous ambulatory as regards seric electrolytes and creatinina
Eder Natanael Flores-López, Maximino Miranda-García
- 135 Comparison of fixed dose against dose of reduction of acenocumarina in patients with deep venous thrombosis to reach an inr between 2 and 3 seconds
Ricardo Chávez-Torres, César I. Elizalde-Barrera, Zoraya Barragán-Jiménez, Saúl Huerta-Ramírez
- 142 Levels of HbA_{1c} as factor of risk for death in patients hospitalized with diabetes mellitus type 2
Juan Andrés Méndez-García, Luis Alfonso Romero-Robles, Erika Karina Tenorio-Aguirre, Norma Mateos-Santa Cruz, Margarita Torres-Tamayo, Rogelio Zacarías-Castillo
- 148 Chronic kidney disease: prevention and early detection in the first attention level
María Nelly Ávila Saldivar
- 154 Correlation of delta uric acid and the severity of sepsis
Juan Pablo Ramírez-Hinojosa, Ariadna Iraís Ramírez-Polo, Carlos Enrique López-Aguilar, Heriberto Maya-Romero, Raúl Carrillo-Esper
- 159 Clinical essay to evaluate the effectiveness of a fixed combination of glimepirida and metformina in the treatment of the diabetes mellitus type 2
Víctor Hugo Olmedo-Canchola, Jorge Enters-Altés, Rosa E. Del Angel-Cruz, María de Lourdes-Rosas Heredia

REVIEW ARTICLES

- 164 Stress-Induced Hyperglycemia
Jesús Enrique Calvo-Colindrez, Jesús Duarte-Mote, Víctor Enrique Lee Eng-Castro, Rogelio F. Espinosa-López, Socorro Romero-Figueroa, Graciela Sánchez-Rojas
- 171 The new oral anticoagulants: a reality
Luis Fernando García-Frade Ruiz, Emmanuel Solís-Ayala
- 179 Current affairs in sharp renal malfunction and therapy of renal support
Raúl Carrillo-Esper, Armando Vázquez-Rangel, Maribel Merino-López, Carlos Peña-Pérez, Jorge Nava-López, Isis Espinoza de los Monteros-Estrada, Teresa de la Torre-León, Agustín Omar Rosales-Gutiérrez, Luis Daniel Carrillo-Córdova, Dulce María Carrillo-Córdova, Carlos Alberto Carrillo-Córdova

- 192 Incidencia, repercusión clínico - económica y clasificación de la desnutrición hospitalaria
Gilberto Fabián Hurtado-Torres
- 200 La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante
Laura Olivia Estrada-Hernández, María de Lourdes Morales-Enriquez, María Daniela Ríos-Smith, María del Rocío Estrada-Hernández, Dante Jesús Rivera-Zetina

CASOS CLÍNICOS

- 204 Leishmaniasis visceral, reporte de cuatro casos y revisión de la literatura
Victor Cruz-Hernández, Samuel León-Tapia, Miguel Ángel Cruz-Reyes, Rosa Sosa-López, Ángeles Arango-Díaz, Edith González-Sánchez
- 210 Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso
Daniel Alonso-Martínez, Erick Ramiro-Guerrero, Eduardo Espino-López
- 213 Enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espino-bulbar). Reporte de caso y revisión de la literatura
Montserrat Berenice Durán-Salgado, Francisca Fernández-Valverde, Edwin Steven Vargas-Cañas, Paola Medina-Luna
- 219 Taquicardia de QRS ancho en un paciente con anomalía de Ebstein. Reporte de caso
Antonio Cortés-Ortiz, Daniel Benítez, David Arturo Sánchez-Islas

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 224 Presentación libro "La Otra Historia Clínica". Herlinda Dabbah Mustri y Alberto Lifshitz editores. Plumas y Letras. México D.F. 2011
Horacio Senties-Madrid

- 192 Incidence, Clinical- Economic Impact and Classification of Hospital Malnutrition
Gilberto Fabián Hurtado-Torres
- 200 The purpose of pharmacovigilance in Mexico and the world
Laura Olivia Estrada-Hernández, María de Lourdes Morales-Enriquez, María Daniela Ríos-Smith, María del Rocío Estrada-Hernández, Dante Jesús Rivera-Zetina

CLINICAL CASES

- 204 Visceral Leishmaniasis, report of four cases and review of the literature
Victor Cruz-Hernández, Samuel León-Tapia, Miguel Ángel Cruz-Reyes, Rosa Sosa-López, Ángeles Arango-Díaz, Edith González-Sánchez
- 210 Cryptococcal Meningitis in a immunocompetent patient
Daniel Alonso-Martínez, Erick Ramiro-Guerrero, Eduardo Espino-López
- 213 Illness of Kennedy (Muscular Atrophy Bulbous Hawthorn). Report of case and review of the literature
Montserrat Berenice Durán-Salgado, Francisca Fernández-Valverde, Edwin Steven Vargas-Cañas, Paola Medina-Luna
- 219 Wide QRS complex tachycardia with Ebstein's anomaly. Case report
Antonio Cortés-Ortiz, Daniel Benítez, David Arturo Sánchez-Islas

CORNER OF THE INTERNIST

- 224 Presentation book "La Otra Historia Clínica". Herlinda Dabbah Mustri y Alberto Lifshitz editores. Plumas y Letras. México City, 2011
Horacio Senties-Madrid

Algunas notas sobre el discurso médico

Horacio Jinich*

I. ¿El discurso médico es sólo el medio de comunicación que utilizan los diversos integrantes de la profesión médica o es algo más? En este caso, ¿Qué más es? ¿Cuál ha sido el impacto de la tecnología médica sobre el discurso médico?

En medicina, como en todas las ciencias sociales (ciencias humanas), pero en grado posiblemente mayor, el discurso constituye no sólo el medio de comunicación entre los miembros de la comunidad de profesionales de la medicina sino un medio de comunicación con los objetivos mismos de la profesión médica, con los pacientes. Tradicionalmente, y desde los albores de la práctica médica, fue el discurso del paciente no sólo la principal, sino la única fuente de información sobre su padecer. La entrevista, la toma de la historia clínica, la descripción que de sus síntomas y quejas hacen los pacientes forman parte crucial del proceso diagnóstico (y, a menudo, también del proceso terapéutico) y son parte constitutiva esencial del acervo de conocimientos médicos, de la “teoría y práctica de la medicina”.¹

Es interesante hacer notar que hasta el siglo XIX el diálogo entre el doctor y el paciente constituyó el medio principal de información acerca de su estado morbos. Pero, a partir de entonces, este diálogo, este intercambio de discursos, empezó a sufrir un proceso erosivo que no ha terminado y que ha ido transformando radicalmente la

naturaleza de la relación médico-paciente, provocando alarma entre quienes perciben que ese intercambio de discursos está en la esencia misma de la práctica médica, y causando una creciente insatisfacción social con la atención médica en una época en que, paradójicamente, los progresos científico-tecnológicos en biomedicina permiten abordar exitosamente numerosos problemas médicos que hasta hace relativamente poco tiempo estaban más allá de toda posibilidad de solución o alivio. La erosión principió cuando, en 1816, René Laennec inventó el estetoscopio e inició un proceso de distanciamiento creciente entre el médico y las ideas y palabras del paciente. En la actualidad, el laboratorio, los rayos Roentgen, la endoscopia, el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear han acelerado ese distanciamiento. Las consecuencias son que la medicina moderna ha entrado en un período que Laín Entralgo² ha llamado de poderío y perplejidad. A pesar de los grandes hospitales y sus impresionantes máquinas, el público está insatisfecho, persigue judicialmente a los médicos, hay un retorno a la medicina popular y tradicional, proliferan sistemas médicos “paralelos”, se acusa a la medicina de “deshumanización” y se clama por un retorno a una medicina que se ocupe del enfermo y no de la enfermedad y en el que el diálogo, la entrevista, el discurso, retorne a ocupar el lugar que nunca debió haber perdido.³

Con toda razón afirma Martínez Cortés que la relación médico-paciente no puede ser solamente una relación objetivante sino una relación de carácter interpersonal. En la primera, el médico actúa como hombre que aplica

* Miembro titular de la Academia Nacional de Medicina.

conocimientos y procedimientos científicos para identificar y tratar de resolver problemas concretos. En la segunda, el fin es la comprensión del paciente como persona. Su instrumento es el discurso. Este, a su vez, está compuesto de dos tipos de lenguaje: el verbal y el paraverbal.^{4,5,6}

II. ¿Qué relaciones mutuas guarda el discurso del paciente con su enfermedad y con su padecer de carácter médico? ¿Qué influencias tienen estos últimos sobre su discurso? ¿Qué influencias tiene aquél sobre éstos?

Para contestar estas preguntas es imprescindible establecer y definir la distinción entre enfermedad y enfermo o, si se quiere, entre enfermedad y padecer (en inglés “disease-illness”). Damos el nombre de enfermedades a las anormalidades en la estructura y la función de los órganos y sistemas del cuerpo. Llamamos padecer a la experiencia humana del estado morbo. Martínez Cortés lo define como “una vivencia o serie de vivencias, de sensaciones, de preocupaciones, de molestias, de cambios en el comportamiento habitual, en la función o morfología corporales, que quien los vive los incluye en el ámbito de la medicina, al considerarlos, desde su punto de vista, como enfermedad o falta de salud”. Una y otro, la enfermedad y el padecer, no son concordantes: anormalidades orgánicas similares pueden generar manifestaciones de dolor y malestar muy diferentes de una persona a otra; puede haber padecer en ausencia de enfermedad y la evolución de ésta es diferente de la trayectoria de aquél.

Cuando el paciente y el médico se encuentran, el paciente trae consigo un conjunto de síntomas, ideas sobre el significado de los síntomas, emociones y sentimientos causados por todo ello, ideas (conscientes e inconscientes) sobre lo que son la medicina y el médico; expectativas sobre lo que la medicina y el médico harán por él. El médico, a su vez, trae un conjunto de conocimientos sobre modelos teóricos de enfermedades, medicamentos, etc.; un conjunto de habilidades y destrezas para percibir los síntomas y signos que el paciente le entrega; una habilidad (a veces) para percibir el componente emocional y para conocer al paciente como sistema biológico, psicológico y como parte de sistemas más comprensivos cada vez: familia, grupo social, especie humana, biosfera; la capacidad para correlacionar los síntomas y signos del paciente con el modelo teórico que posee intelectualmente; la capacidad (a veces) para captar, a la vez, lo que tiene de única esa persona que está frente a él y que es su paciente. El

intercambio que ahora va a ocurrir entre los dos es, en buena parte, hecho a base de lenguaje. La importancia del discurso médico la demuestran frases como: “la vida y la muerte se encuentran en la punta de la lengua”; en libros como: “La palabra como un instrumento fisiológico y terapéutico; en el hecho aceptado del efecto placebo y su importancia enorme en la terapéutica.” Los pacientes utilizan diferentes lenguajes para comunicar sus síntomas, lenguajes que dependen de la cultura y subcultura de que forman parte, y de su biografía personal. Todo ello imprime un sello personal al significado simbólico y emocional de sus vivencias médicas.

Mientras que la enfermedad es la disfunción o desadaptación de las funciones biológicas del individuo, el “padecer de naturaleza médica” está constituido por las reacciones personales, interpersonales y culturales a la enfermedad o al sufrimiento. El padecer es conformado por factores culturales y, por ende, lingüísticos que gobiernan la percepción, clasificación, explicación y valoración de la experiencia penosa, procesos todos que se encuentran embebidos en un nexo complejo, familia, social y cultural.⁷

La experiencia del padecer es parte inseparable de sistemas sociales de significados y de reglas de comportamiento y, por ende, está influida fuertemente por la cultura. Puede decirse, sin temor a errar, que es un producto social, en el sentido de que nuestra manera de percibir, experimentar y manejar la enfermedad está basada en nuestro esquema explicativo del proceso morbo, esquema que refleja específicamente la posición social que ocupamos en los sistemas de significado que empleamos. Todo eso influye decisivamente en nuestra percepción de los síntomas, en las etiquetas diagnósticas que les aplicamos y en las valoraciones y respuestas que fluyen de esas etiquetas. Por ejemplo, en las comunidades náhuatl actuales⁸ la medicina sigue perteneciendo predominantemente a la tradición prehispánica. El universo es clasificado en las calidades frío y caliente, siendo la tierra y el agua identificados con lo frío y el sol con el calor. Estas calidades son una de las causas más importantes de la enfermedad que el individuo se provoca cuando transgrede las leyes de la polaridad frío-calor. Existen también los seres llamados comúnmente “aires”, que pueden ser fríos o calientes y están asociados al agua y al clima; son considerados como ayudantes del tiempo ya que ayudan a que llueva y haya prosperidad y también son causa de enfermedad. Probablemente están relacionados con las deidades pre-

hispanicas y con sus ayudantes, como los tlaloques. Otra causa importante de enfermedad son los hombres mismos, pues la provocan, sea voluntariamente por medio de la brujería, o involuntariamente, causando malestares como el “mal de ojo”. El tratamiento médico en estas culturas es predominantemente etiológico. Para padeceres causados por violaciones al equilibrio de la naturaleza, en los que no intervienen las deidades, como las frías y las calientes, se utilizan principalmente las hierbas, los animales y los minerales. En cambio, para los padeceres originados por los seres sobrenaturales, se utilizan los ruegos, las ofrendas, las oraciones, invocaciones y conjuros, formas todas ellas de discurso médico.

Por ejemplo, si el enfermo sufre tonalcholo que significa “ida de sombra”, pérdida de la sombra, es que experimentó un susto, una ansiedad y con ello la sombra deja de trabajar o cae. Su falta hace que la persona pueda y quede incompleta y, por ende, débil; siente flojera, dolor de cabeza, dolor de piernas, deseos de morir. El curandero sabe levantar sombras y para ello efectúa curaciones dos veces al día, cuando sale el sol y cuando se mete. Se hace así porque al sol se le recomienda “para que ayude, para que refleje..., ya que se entiende con la sombra”. El enfermo es llevado al sitio donde sucedió el accidente y se pronuncia esta oración: “Santa Bárbara doncella, Santa Catalina, Santa Centella, Santa Librada, Santa Isabel, San Miguel Arcángel, que truene, que relampaguee”.⁹ Otra forma de rezar es diciendo: “Santa Peña, Santo Árbol” y así el terapeuta va nombrando todos los parajes y objetivos de la naturaleza. Después de orar en náhuatl o en español se toma agua en una jícara roja y, enseguida, algo de tierra; estas cosas se toman en forma de cruz; mientras tanto, el curandero sigue rezando “Soy como el alma pecadora, yo soy la que te vengo a levantar ¡Jesús! ¡Ave María Purísima!” Algunos curanderos dejan una ofrenda consistente en frutas, cigarros, guisados, aguardientes, papeles de colores alegres y pétalos de flores. El curandero habla con los aires, les ruega, reza a Dios y se dirige a estos entes en forma muy respetuosa hablándoles como señores, señoras, etc. Las ofrendas se hacen para que los aires se distraigan, consuman la fragancia de las flores, de los frutos y la comida y se aprovecha el momento en que, por su distracción, descuidan la sombra y entonces su curandero se las quita.

Contrastemos esa forma de discurso, propia de la medicina folklórica náhuatl, con el discurso moderno

utilizado para aliviar síntomas parecidos en un individuo “civilizado” habitante del Distrito Federal. Uno de los adelantos más importantes de la terapéutica moderna es el procedimiento llamado “retroactivación de constantes biológicas” (*biofeedback*). Unos electrodos colocados sobre los músculos cefálicos y cervicales del paciente registran las contracciones de sus miofibrillas las cuales, mediante transductores y avanzados equipos electrónicos, las convierten en imágenes visuales. La voz del curandero está sustituida por un cassette y un equipo de sonido. Una voz humana grabada en el cassette llega mediante audifonos a los oídos del enfermo, quien escucha un discurso que le indica que se concentre en la imagen visual de su tono muscular y lo guía, instruye, alaba, gratifica y refuerza conforme logra, mediante sus esfuerzos volitivos, modificar favorablemente la función alterada.

Se ha observado que los estudiantes de medicina, con gran frecuencia presentan complejos sintomáticos que atribuyen a alguna enfermedad. El fenómeno se ha atribuido a la combinación del “stress” social y ansiedad, síntomas somáticos e información detallada pero insuficiente sobre un modelo teórico de enfermedad, que incluye dentro de su cuadro clínico síntomas similares a los que percibe el estudiante. La escuela de Medicina los somete a tensión intensa y persistente que provoca reacciones emocionales sintomáticas y ahora la información, recientemente adquirida acerca de entidades nosológicas específicas, los provee de un marco nuevo dentro del cual identifican y dan sentido a sus sensaciones somáticas.¹⁰ Síntomas difusos y ambiguos, previamente aceptados como normales, son ahora reconceptualizados dentro del contexto de los nuevos conocimientos. Es posible que toda emoción esté constituida por dos partes o etapas: primero un conjunto de cambios fisiológicos y, a continuación, un proceso intelectual que les imprime un título; así, pues, un mismo complejo de cambios internos puede ser etiquetado de diversas maneras, de lo que resultan diversas reacciones emocionales. Si la persona carece de una explicación apropiada para lo que está sintiendo adopta las influencias externas para lograr definirlo.¹¹

Otro hecho digno de ser subrayado en un análisis de las relaciones entre el discurso y los síntomas, es la frecuencia con que síntomas de determinado tipo aparecen en muchas personas después de que los medios publicitarios dan a conocer la noticia de la enfermedad o muerte de un personaje famoso.

La respuesta a los síntomas está sometida, a su vez, a importantes influencias sociales y culturales. Los niños aprenden, desde edades tempranas, a reaccionar ante diversos síntomas y sentimientos de la manera que la familia y la sociedad les indica y enseña. Se entiende así porque los hombres se arriesgan más, piden ayuda médica con menos frecuencia, se quejan menos y parecen ser más estoicos que las mujeres en nuestra cultura. En un estudio realizado en un hospital de Nueva York sobre la reacción al dolor en varios grupos étnicos, se observó que los pacientes italianos y judíos reaccionaban de manera emocional mientras que los americanos de origen anglosajón eran más estoicos y “objetivos” y los irlandeses tendían a negar la existencia de dolor. Por otra parte, los italianos pedían alivio a su dolor y se conformaban con eso, mientras que los de origen judío se preocupaban más bien por las causas del dolor y por su trascendencia para su salud y bienestar futuro.¹²

El relato patográfico que el médico hace, es decir, su manera especial de traducir lo que percibió del paciente, depende, a su vez, de un conjunto de paradigmas, ideas preestablecidas, prejuicios del lenguaje médico de cada cultura, época y lugar.

En resumen: es esencial establecer la distinción clara entre enfermedad y padecer. Aquella es una abstracción; éste es una realidad. Pero es una realidad construida en el seno de una familia, de una sociedad y de una cultura determinadas. El discurso del paciente no es, en consecuencia, un vehículo pasivo de transmisión de vivencias sino que, activamente, las selecciona y las reviste de significados específicos, dentro de modelos explicativos específicos.

¿Qué relaciones tiene el discurso del médico con su diagnóstico?

Durante la entrevista clínica el médico no se encuentra en actitud pasiva, registrando meramente el discurso del paciente. En primer lugar, el registro no es imparcial; ya decíamos antes que el médico traduce los símbolos verbales del enfermo a su propio lenguaje médico. En segundo lugar, el médico interroga, cuestiona, pide datos que le permitan encuadrar la información dentro de sus sistemas conceptuales teóricos, que son a su vez productos de una cultura. Son “modelos explicativos”. El modelo explicativo del médico “científico” difiere del modelo “popular” y éste del modelo “tradicional”. Mediante sus procedimientos de diagnóstico, el médico, sanador, chamán, etc., presentan a los pacientes “realidades” médicas

que serán objeto de atención y tratamiento médicos. Este proceso ha sido denominado “la construcción cultural de la realidad clínica”. Las interacciones paciente-médico son transacciones entre “modelos explicativos”; estas transacciones a veces tienen que tropezar con discrepancias en el contenido cognitivo y valores, expectativas y metas terapéuticas. Las realidades clínicas se constituyen como producto de la cultura y varían transculturalmente así como entre los diversos tipos de atención médica que conviven dentro de una misma sociedad (popular, tradicional y científica). Sobra decir que los modelos explicativos se piensan y expresan en discursos y que la interacción paciente-médico es una transacción de dos discursos.

IV. ¿Qué relaciones tiene el discurso del médico con los resultados de su terapéutica?

Todo discurso médico es un ejercicio terapéutico. En algunos casos es el único o principal agente terapéutico, y constituye entonces uno de los elementos esenciales de lo que se llama psicoterapia. Pero no se limita a esos casos. En todo lugar, en todo tiempo, con todo paciente, con todo médico, voluntaria o involuntariamente, consciente o inconscientemente, de manera planeada o espontánea con efectos positivos o negativos, el discurso del médico ejerce una influencia significativa en la evolución del padecer de naturaleza médica del paciente. Todo discurso es terapéutico o nocivo. Si se acepta que por lo menos el 50% de las consultas médicas se hacen por quejas que carecen de base biológica^{13,14} podemos concluir que el discurso médico es una de las armas terapéuticas más importantes y que lo ha sido a lo largo de la historia de la medicina.⁷ Siendo así, llama la atención la pobreza de la investigación científica dirigida a estudiar los mecanismos de acción, alcances, limitaciones, variedades y métodos de aplicación de este recurso.

Entre los intentos de encontrar fundamento científico al hecho conocido y aceptado de que la palabra es potente factor fisiológico y terapéutico destacan, sin duda, las aportaciones de Pavlov y sus discípulos.⁸ “La palabra —decía Pavlov— es para el hombre un estímulo condicionado tan real como los demás estímulos comunes con los animales, pero al mismo tiempo tan omnímodo como ningún otro”. La palabra, en virtud de toda la vida pasada del hombre adulto, está relacionada con todos los estímulos externos e internos que llegan a los hemisferios cerebrales, substituyéndolos todos, señalizándolos, y es por esto que

puede provocar las mismas acciones y reacciones del organismo que determinan aquellos estímulos. Ivan Pavlov, al descubrir las leyes que rigen la actividad nerviosa superior en los animales superiores, puso en evidencia que la actividad nerviosa superior del hombre está sometida a las mismas leyes. Sin embargo, esta última posee un particular suplemento cualitativamente original. Este suplemento, relacionado con la actividad laboral y social, se refiere a la función elocutiva, que introduce un nuevo principio en la actividad de los hemisferios cerebrales del hombre y que constituye el segundo sistema de señalización de la realidad, propio sólo del hombre. Combinándose cotidianamente, en las condiciones de interrelación con el medio, con los diversos estímulos del primer sistema de señalización, la palabra, a consecuencia de esto, es para el hombre un estímulo condicionado omnímodo, que constituye el fundamento de todo el complejo sistema de “señalización interhumana”, de “signalística de la dicción”. Los estímulos verbales representan, además, una abstracción de la realidad y permiten la generalización, constituyendo las bases del pensamiento, facultad superior específica del hombre. La abstracción de la realidad, característica para el segundo sistema de señalización, se consigue gracias a que la imagen de los objetos y acciones, expresada en palabras y concepciones, substituye la acción concreta, sobre el organismo, de aquéllas.

Como lo demuestran las observaciones cotidianas, el sistema elocutivo estructurado históricamente puede provocar en el organismo del hombre las más variadas reacciones de respuesta, que pueden ser registradas objetivamente. Esas observaciones, y una sólida experimentación científica, han establecido que la palabra realmente dista mucho de ser indiferente para el organismo humano y es capaz de provocar, en condiciones determinadas, diferentes alteraciones, dependientes de la significación ideológica de la palabra. Los hechos que ilustran estos postulados son conocidos desde antiguo, sobre todo los hechos relacionados con la sugestión verbal. Así, por ejemplo, es sabido, desde tiempos lejanos, que en algunas personas, por medio de acciones verbales puras, tanto en estado de vigilia como, sobre todo, en estado de sueño hipnótico, se pueden provocar reacciones. Cada palabra como estímulo es indiferente para el hombre hasta el momento en que, en la corteza cerebral, surge una conexión reflejo-condicionada entre esta palabra y uno y otro estímulo incondicionado o un estímulo condicionado

del primer sistema de señalización. Los experimentos de los discípulos de Pavlov confirman que la palabra puede realmente causar reacciones fisiológicas que corresponden a su significación ideológica. Estas reacciones están relacionadas con las influencias del medio ambiente y las palabras las señalan y las substituyen (“señal de señales”). Las investigaciones realizadas con palabras-estímulos sirven de ilustración de lo que es conocido bajo la denominación de sugestión verbal directa, inmediata, que Pavlov consideraba como el reflejo condicionado del hombre, más simplificado y típico. En consecuencia, el fundamento de los fenómenos de sugestión está constituido por un mecanismo reflejo condicionado y el proceso de sugestión adquiere una base fisiológica objetiva. Lo mismo se puede decir en relación con la autosugestión, en que la palabra puede despertar reacciones determinadas sin que sea pronunciada o escrita, actuando en este caso como “elocución interna”, proceso del “alto pensamiento especial del hombre”, capaz de abstraer y generalizar.

Conviene hacer notar que una de las condiciones necesarias para que el discurso médico sea terapéuticamente benéfico debe consistir en que, separándose del modelo explicativo “biomédico” actualmente predominante, que se interesa por la enfermedad, enfoque su atención en el “padecer de naturaleza médica” es decir, en el enfermo. Pero debe dar un paso más: al enfocar su interés en el paciente, el médico debe averiguar los detalles del “modelo explicativo” que el paciente posee, para adaptarse a él. El superior éxito terapéutico logrado no pocas veces por practicantes de sistemas médicos populares o tradicionales o paralelos, se explica porque todos ellos utilizan un discurso médico más afín al del paciente, que el utilizado por el médico “científico”. En términos generales los modelos explicativos de los enfermos no están totalmente articulados, son menos abstractos, pueden contener inconsistencias y contradicciones internas y se apoyan en evaluaciones erróneas de las evidencias. Son modelos que reflejan la clase social, las creencias culturales, educación, ocupación, afiliación religiosa y experiencias anteriores de padeceres y tratamientos médicos. Es necesario que el médico conozca el modelo explicativo del enfermo con el objeto de conocer sus creencias acerca de su padecer y el significado personal y social que les atribuye, y sus propias metas terapéuticas. Al comparar el modelo del paciente con el suyo propio, el médico puede observar las discrepancias existentes, saber qué aspectos de su modelo

explicativo requieren aclaraciones accesibles al enfermo y sus familiares y de qué manera puede lograr un compromiso satisfactorio entre los dos modelos explicativos.

V. ¿Qué influencia tienen las deficiencias lingüísticas en el discurso del médico sobre el resultado de la transacción entre él y el paciente?

En otra ocasión se ha hecho hincapié en la existencia, a nivel universitario y profesional, de deficiencias que van “en una gama variada, desde el extremo de una casi imposibilidad individual de manifestar ideas por escrito hasta una redacción incorrecta y sin relieve ni capacidad de transmitir situaciones de conocimiento o de experiencia”. Basta hojear cualquier expediente clínico en cualquier establecimiento médico, oficial o privado, para comprobar la veracidad de dicho aserto y la alarmante extensión del problema. La historia clínica, el relato patográfico, es víctima continua de esas fallas. Las consecuencias nocivas para el adecuado diagnóstico del padecer del enfermo y su feliz evolución terapéutica son monstruosas e incalculables. Los expedientes clínicos son la materia prima de la investigación clínica; no es de extrañar que ésta sea tan pobre, si bien ésta no es más que una de sus causas y ciertamente no la más importante.

VI. ¿Es legítimo hablar de los síntomas, enfermedades y padeceres médicos como discursos?

Está perfectamente aceptado, hoy día, que los síntomas pueden y suelen ser formas de discurso médico. Está, en primer lugar, la categoría de síntomas simulados, que proceden de niveles conscientes. Se acepta, desde tiempos de Freud, y aún antes, el fenómeno de la “conversión”, entendiendo por tal la aparición de cambios sintomáticos de funciones psíquicas que, de manera inconsciente y distorsionada, son expresión de impulsos instintivos previamente reprimidos,⁹ los síntomas conversivos, en estos casos, no son simplemente expresiones somáticas de afectos sino representaciones muy específicas de pensamiento que pueden ser vueltos a traducir, a partir de su “lenguaje somático” al lenguaje original, verbal.¹⁸ El asunto será tratado probablemente por otras personas en este simposio y por lo tanto me limitaré a subrayar el concepto psicoanalítico de que los síntomas conversivos son únicos en cada individuo y el análisis permite averiguar su procedencia: están determinados históricamente por experiencias reprimidas que datan del pasado del

individuo. Representan una expresión distorsionada de demandas instintivas reprimidas y el tipo específico de distorsiones determinado por los acontecimientos históricos que causaron la represión.

La cuestión de si las enfermedades, definidas como lo hemos hecho, como alteraciones funcionales y estructurales, pueden constituir manifestaciones de discurso ha sido supuesta y aun aceptada por una abundante literatura psicoanalítica. En ella se dice que la úlcera, por ejemplo, aparece en personas cuya actitud oral receptiva está frustrada crónicamente y que, si bien reprimen dicha actitud y aún manifiestan un comportamiento reactivo opuesto, se encuentran, inconscientemente, en un estado permanente de “hambre de amor” que se expresaría por un conjunto de cambios fisiológicos gástricos que llegarían a la producción de la úlcera. También se ha afirmado que la colitis es el resultado de impulsos anales y que el ataque de asma es equivalente a un grito de ansiedad o de rabia, inhibido y reprimido; etc. No nos corresponde entrar en más detalles; baste señalar que este conjunto de hipótesis no satisface los requerimientos del método científico, se apoya en un conocimiento elemental y a menudo erróneo de los mecanismos fisiopatológicos presentes en las enfermedades que pretenden explicar, y no han sido aceptados como válidos. No creo, por otra parte, que puedan descartarse. Requieren de más estudios que utilicen una metodología más científica y aprovechen los conceptos de multicausalidad, heterogeneidad de los síndromes y teorías generales de sistemas.

VII. ¿Qué decir ahora del padecer médico como discurso?

La respuesta a esta pregunta ha sido dada en el inciso II. Conviene añadir lo siguiente: es obvio que el aprendizaje social acepta los vocabularios que las personas utilizan para exhibir sus malestares, así como la orientación que siguen para buscar ayuda. Es lógico esperar que individuos procedentes de grupos sociales en donde la expresión de los síntomas y la solicitud de ayuda es permitida e incluso favorecida, tenderán a hacerlo, sobre todo cuando se hayan sometido a situaciones de “stress”. En cambio, en contextos culturales en los que se reprueba la expresión de quejas, las personas que experimentan malestar tenderán a buscar otras alternativas. El anglosajón, educado desde niño a comportarse ante el sufrimiento “como un hombre”, sin llorar y sin ser “marica”, no dejará de buscar ayuda,

pero lo hará utilizando síntomas físicos, no psíquicos. Por otra parte, los estudios de la consulta médica¹⁰ han hecho resaltar que los síntomas que el paciente presenta a menudo carecen de valor intrínseco, pues más bien son utilizados con el objeto de establecer una comunicación legítima entre el paciente y el médico. Sea porque en buena parte de la sociedad contemporánea existe una falta de comunicación entre humanos, una “conspiración de silencio”, sea porque al paciente le es difícil presentar su problemática al desnudo, so pena de exponer sus debilidades y vulnerabilidades, el paciente busca, a través del médico, y con el pretexto del síntoma, la posibilidad de obtener apoyo y comprensión de una manera socialmente aceptable.

Hay otro aspecto que ilumina las relaciones entre el discurso y los síntomas: nos referimos a la posesión o no de un vocabulario de padeceres psicológicos. Los pacientes que lo poseen y están dispuestos a emplearlo, tenderán a quejarse abiertamente de infelicidad, frustración, insatisfacción, angustia, etc. Los que no lo tienen presentan al médico un conjunto de síntomas físicos vagos y difusos. Los pacientes que expresan padeceres psíquicos a través del lenguaje de los síntomas físicos son, generalmente, de bajo nivel educacional o proceden de grupos culturales en los que se inhibe la expresión de síntomas emocionales. Sufren dificultades graves en su vida y “stress” social pero la subcultura a la que pertenecen no les permite la legítima expresión de sus sufrimientos ni responde a sus peticiones de ayuda cuando los expresan. No es de extrañar que busquen, inconscientemente, el camino vicariante del lenguaje visceral utilizando síntomas que existen de continuo o que son concomitantes con su padecer emocional.

Una nota breve con la que deseo finalizar mi presentación consiste en el comentario de que el lenguaje de los síntomas ha invadido otros lenguajes. Términos y expresiones como: melancolía (bilis negra), cólera (derrame de bilis), flemático (de flema, una de los cuatro humores), “no

lo trago”, es “nauseabundo”, “es un verdadero dolor de cabeza” y tantos y tantos más ejemplifican ampliamente este hecho.

REFERENCIAS

1. Wartowsky MW. Medicine and knowledge, Editorial The Journal of Medicine and Philosophy, 3:265, 1978.
2. Lain Entralgo P. Historia de la Medicina. Salvat, Barcelona, 1978.
3. Martínez Cortes, I. Historia Médica y Entrevista Clínica. Medicina del Hombre en su Totalidad. México, 1979.
4. Fast J. Body Language. Nueva York. Evans CO, 1970.
5. Darwin CR. La Expresión de las Emociones en el Hombre y en los Animales. Buenos Aires. Sos. Ediciones Mundiales, 1967.
6. Lange F. El lenguaje del Rostro. Cuarta ed. Barcelona, Luis Miracle, 1965.
7. Kleiman A, Eisenberg L, Good L. Culture, Illness and Care. Ann Int Med 88:251, 1978.
8. Álvarez HL. La Enfermedad y la Cosmovisión en Hueyapan, Mor., tesis. México, 1981.
9. Barrios M. Textos de Hueyapan, Mor., Tlalocan III: 1-53-75, 1949.
10. Mechanic D. Social, Psychological Factors Affecting the presentation of bodily complaints. N Engl J Med 286:1132, 1972.
11. Schachter S, Singer JI. Cognitive Social and Physiological determinants of emotional state. Psychol Rev 9: 379, 1962.
12. Zboroniuski M. Cultural components in responses to pain. 1. Soc. Issues 8:16, 1952.
13. Jinich H y Ramos C. Trastornos funcionales del aparato digestivo. Rev Investig Clin 9:483, 1957.
14. Stoeckle J, Zola IK, Davidson G. The quantity and significance of psychological distress in Medical patients. J Chronic Dis 17:959, 1964.
15. Martínez Cortés F. ¿Sirve para algo la Historia de la Medicina? Edit del Seminario La medicina del Hombre en su Totalidad. México, 1981
16. Platodov K. La palabra como factor fisiológico y terapéutico. Moscú, Ediciones en Lenguas Extranjeras, 2a ed. 1958.
17. Fenichel O. The Psychoanalytic Theory of Neurosis. WW Norton, New York 1945, Pág. 216.
18. Freud S. The Etiology of Hysteria. Collected Papers. Vol. I.
19. Balint M. The Doctor, his Patient and the illness. New York: International Universities Press, 1957.

Cambios electrocardiográficos en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria en relación con electrolitos séricos y creatinina

Eder Natanael Flores-López,¹ Maximino Miranda-García²

RESUMEN

Antecedentes: en la actualidad, los trastornos cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Objetivo: conocer si en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria o hemodiálisis existen diferencias cardiológicas significativas asociadas con los cambios electrolíticos y las concentraciones elevadas de creatinina sérica, en relación con la evolución de los cambios electrocardiográficos.

Pacientes y método: estudio retrospectivo, transversal, comparativo, efectuado entre agosto de 2010 y junio de 2011 en 75 pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria del Hospital General de Zona 194, IMSS. Se registraron todas las alteraciones electrocardiográficas en relación con los electrolitos séricos y concentraciones de creatinina. Se obtuvieron los valores de: sodio, potasio, cloro y creatinina. A todos los pacientes se les realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones. Los resultados se analizaron con SPSS, STATA y análisis de correlación de variables logísticas y χ^2 .

Resultados: la principal alteración electrocardiográfica encontrada fue la hipertrofia ventricular izquierda en 30.6% de los pacientes de uno y otro sexo. Por cada incremento de potasio en unidad mmol/L aumenta 0.0077 segundos la onda P, $p < 0.05$, IC 0.005- 0.10. Por cada incremento en el cloro en unidad mmol/L, la onda P disminuye 0.0003 segundos, $p < 0.05$ IC (-0.0006 a -0.0000062). Por cada incremento en la creatinina en unidades, la onda P disminuye .002 segundos, $p < 0.05$ IC (-0.003 a -0.001). Por cada incremento en el potasio en unidad de mmol/L se incrementa el PR en 0.014 segundos $p < 0.05$ IC (0.008 a .024). Por cada incremento en la creatinina el intervalo QT se incrementó en 0.053 segundos, $p < 0.01$ IC (0.01 a 0.09). Los incrementos en electrolitos y creatinina son por arriba de las concentraciones consideradas normales para adultos.

Conclusión: las principales alteraciones se debieron al potasio y la creatinina fue el factor para el alargamiento del segmento QT, y el hallazgo del cloro sobre la onda P.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, electrocardiograma, electrolitos, enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Background: Cardiovascular Disorders are now the leading cause of morbidity and mortality in patients with Chronic Renal Failure. We performed a retrospective, cross and comparative study between EKG changes and their relationship with serum electrolytes and creatinine levels in 75 patients on CAPD in the hospital HGZ 194, for August 2010 from June 2011. Getting sodium, potassium, chloride and creatinine levels and electrocardiogram of 12 leads. The results analyzed with SPSS, and STATA, using Variance Correlation Logistics and χ^2 . Results: The main change is the electrocardiographic left ventricular hypertrophy, with 30.67% in both sexes. For each unit increase in potassium in mmol/L 0.0077 seconds increases the P wave, $p < 0.05$ CI (0.005 to 0.10). For each unit increase in chlorine mmol / l, P wave decreases 0.0003 seconds, $p < 0.05$ CI(-0.0006 to -0.0000062). For every increase in creatinine, decreases P wave units 0.002 seconds, $p < 0.05$ CI (-0.003 to -0.001). For each one unit increase Potassium in mmol/L increase in 0.014 seconds PR, $p < 0.05$ CI (0.008-.024). For each increase in creatinine, increased QT interval 0.053 seconds, p value < 0.01 and CI (0.01 to 0.09). Increases in creatinine and electrolytes are compared to levels considered normal for adults. We conclude that: The main changes are shown due to potassium, creatinine is an elongation factor of QT interval, and the discovery of chlorine and their participation in the P wave.

Key words: Heart failure, electrocardiogram, electrolytes, and chronic renal disease.

Las enfermedades cardiovasculares son uno de los problemas clínicos más frecuentes en los paciente con insuficiencia renal crónica, sobre todo los que están en la fase más avanzada, en terapia de depuración mediante diálisis. Alrededor de 45% de las muertes de pacientes en diálisis tienen una causa cardiológica. En estos pacientes la morbilidad de origen cardíaco también es muy elevada: se calcula que 10% de ellos tiene infarto agudo de miocardio o angina que requiere hospitalización; un porcentaje similar resulta con edema agudo de pulmón.¹

A partir del inicio de la terapia de reemplazo, la carga de la enfermedad cardiovascular es evidente. El 40% de los pacientes que inician diálisis ya tiene evidencia de enfermedad coronaria y sólo 15% tiene la estructura normal y función ventricular izquierda de acuerdo con criterios ecocardiográficos.²

El tratamiento sustitutivo de la función renal ha logrado mejorar las condiciones de vida de estos pacientes. En México, la tasa de pacientes tratados con diálisis peritoneal es una de las más elevadas; en el año de 1992 se estimaba que 200 individuos por cada millón de habitantes estaban en diálisis peritoneal. Ante la falta de estudios pertinentes, se creía que ese mismo número era el de pacientes con insuficiencia renal crónica.³

Posteriormente, de acuerdo con el Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplantes, la incidencia de pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal en México tuvo una tasa de 275 por millón de habitantes. En el año 2007 Cueto-Manzano y su grupo reportaron una incidencia de 377 por millón de habitantes en tratamiento sustitutivo de la función renal.^{4,5}

En el más reciente informe del *Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood pressure* (JNC VII) y en definiciones de la American Heart Association, la enfermedad renal está incluida como un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular. De hecho, el porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica que durante el seguimiento fallecen de complicaciones cardiovasculares, es mayor que el de quienes evolucionan a tratamiento sustitutivo renal. Los estudios HOPE y HOT demuestran que los pacientes con creatinina plasmática de 1.3 a 1.4 mg/dL con respecto a los que tenían función renal normal tienen una incidencia significativamente aumentada de eventos cardiovasculares primarios, y mortalidad cardiovascular y global; esto le confiere a la insuficiencia renal crónica moderada la categoría de factor de riesgo cardiovascular.^{6,7}

La despolarización y repolarización del miocito depende de los cambios intra y extracelulares de los gradientes iónicos; las concentraciones anormales de electrolitos séricos pueden tener profundos efectos en la conducción cardíaca y el electrocardiograma. Los cambios en el potasio extracelular, calcio y magnesio pueden cambiar los gradientes de potencial de membrana y alterar el potencial de acción cardíaco. Estos cambios pueden dar lugar a un hallazgo en el electrocardiograma de 12 derivaciones o precipitar, potencialmente, arritmias severas.^{8,9}

Los pacientes con insuficiencia renal aguda y crónica son vulnerables a una amplia variedad de trastornos ácido-base y electrolíticos. La variedad se relaciona no sólo con las perturbaciones previsibles que surgen como consecuencia del deterioro de la excreción urinaria, sino también de los factores asociados, como los procesos de enfermedades intercurrentes, medicaciones crónicas y la terapia de reemplazo renal. Los principales, como la acidosis metabólica, hiponatremia, hipernatremia, hipototasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia y gestión dialítica se relacionan con morbilidad asociada con la enfermedad cardíaca.^{2,10}

La relación entre insuficiencia renal crónica y enfermedad cardiovascular es patente y creciente conforme evoluciona el deterioro de la función renal, hasta el punto de que la mortalidad cardiovascular de los pacientes en diálisis es 500 veces superior a la de la población con función renal normal. El estudio Framingham demostró cómo la insuficiencia renal leve (creatinina de 1.4-3.0 mg/dL) se asocia con mayor riesgo cardiovascular. Posteriormente,

¹ Médico pasante del servicio Social, adscrito al Hospital General de Zona y Unidad de Medicina Familiar 58 Gral. Manuel Ávila Camacho, Coordinación de Educación e Investigación en Salud.

² Médico epidemiólogo, adscrito al servicio de Epidemiología y Salud Pública, Hospital General de Zona 194, IMSS Estado de México.

Correspondencia: Dr. Eder Natanael Flores-López. Correo electrónico: dr.eder.natanael@msn.com

Recibido: 28 de octubre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Flores-López EN, Miranda-García M. Cambios electrocardiográficos en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria en relación con electrolitos séricos y creatinina. *Med Int Mex* 2013;29:129-134.

www.nietoeditores.com.mx

Go y su grupo, en una gran base de datos de la región norte de California, con más de un millón cien mil adultos, estudiaron la relación entre el filtrado glomerular por MDRD y el riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y hospitalización. Luego de ajustar por edad, sexo, raza y comorbilidad y situación socioeconómica, hubo un claro incremento del riesgo de cualquiera de estos tres eventos conforme disminuye el filtrado glomerular.^{11,12}

Los cambios hidroelectrolíticos en pacientes renales, sobre todo en etapas terminales, en diálisis peritoneal, repercuten en el potencial de acción cardíaco que genera cambios significativos en el electrocardiograma que pueden ser indicativos de riesgo aumentado de cardiopatía isquémica, arritmias mortales y muerte súbita.¹³

El objetivo de este estudio es conocer si en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal continua ambulatoria o hemodiálisis existen diferencias cardiológicas significativas asociadas con los cambios electrolíticos y las concentraciones elevadas de creatinina sérica, en relación con la evolución de los cambios electrocardiográficos.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal, efectuado entre agosto de 2010 y junio 2011 en el Hospital General de zona 194 del Instituto Mexicano del Seguro Social, con apoyo de los servicios de Medicina interna y Nefrología. Se midieron las concentraciones de electrolitos séricos: sodio, potasio, cloro y creatinina y se relacionaron con las alteraciones electrocardiográficas encontradas en 75 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, con al menos seis meses en tratamiento sustitutivo, entre 18 y 80 años de edad, hombres y mujeres, sin importar la causa de la insuficiencia renal crónica. Se analizaron los expedientes de pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, que acudían mes a mes a la consulta externa del servicio de Nefrología del Hospital General de Zona 194 con resultados de laboratorio de la propia clínica; los electrolitos se midieron en mmol/L y la creatinina en unidades.

Se consideraron concentraciones normales:⁸ sodio: 135-145 mmol/L; potasio: 3.5-5 mmol/L; cloro: 98-106 mmol/L; creatinina: 0.5-1.2 unidades (mg/dL).

Los electrocardiogramas se tomaron durante la consulta de Nefrología con el dispositivo Kenzo, como electrocardiógrafo de 12 derivaciones a una velocidad de

25 milisegundos, hasta obtener un trazo adecuado. Las alteraciones electrocardiográficas se analizaron con los siguientes criterios de normalidad:^{8,9}

Onda P: amplitud normal menor de 2.5 en DII mini volts, duración normal menor de 0.12 segundos en DII.

Intervalo PR: desde el inicio de la onda P al inicio del complejo QRS. Lo forman la onda P y el segmento PR. Su duración normal es menor de 0.2 segundos y mayor de 0.12 segundos.

Intervalo QT: desde el inicio del QRS hasta el final de la onda T. Es proporcional a la frecuencia cardíaca, cuando ésta se incrementa se acelera la repolarización y se acorta el intervalo QT. En frecuencias cardíacas entre 60 y 90 latidos por minuto se considera que el intervalo QT para ser normal debe tener valores inferiores a 0.44 segundos.

Onda T: no debe ser mayor de un tercio del QRS. En adultos siempre es positiva en derivaciones precordiales.

Los datos se analizaron mediante tablas de reporte en Excel, y se obtuvo el análisis mediante el programa STATA y SPSS 17.0, mediante dos sistemas de correlación, relación χ^2 y método de varianza logística. La c^2 se utilizó para las variables no numéricas, y la varianza logística para la correlación de las variables numéricas. Se obtuvieron, además, los valores máximos, mínimos, la desviación estándar y media estadística. Para mejor comprensión los resultados se asientan en los cuadros 1, 2 y 3.

RESULTADOS

El total de la muestra fue de 75 pacientes, 56% (42) de sexo femenino y 44% (33) del masculino. La media de edad fue de 57 años, con límites de 29 y 78 años. El promedio de tiempo en diálisis peritoneal continua ambulatoria fue de 2.7 años.

Por lo que se refiere a los electrolitos séricos, el sodio tuvo una media de 135.1 con mínimo de 123.2 y máxima de 145.6 mmol/L; el potasio una media de 4.8 mmol/L, con mínimo de 2.78 y máximo de 12.5 mmol/L; el cloro una media de 98.2 mmol/L, con mínimo de 86.6 y máximo de 120 mmol/L.

La creatinina se encontró con una media de 8.35 unidades con mínima de 2 y máxima de 22.5.

La onda P con un promedio de .046 segundos, con mínimo de 0.02 y máximo de 0.1 segundos.

El intervalo PR con promedio de 0.14 segundos, mínimo 0.08 y máximo 0.28 segundos.

El intervalo QRS se encontró con una media de 0.099 segundos, mínimo 0.08 y máximo 0.24 segundos. La media del voltaje de la onda T fue de 1.57 MV, con mínimo de 1 MV y máximo de 5 MV.

Por lo que se refiere a las alteraciones, 25 pacientes no tuvieron electrocardiograma pero 33% de la muestra tuvo bloqueo aurículo ventricular, siete pacientes (9%) bloqueo de rama derecha e izquierda, 4 (5%) individuos hipertrofia ventricular izquierda, 23 pacientes (32%) infarto previo, ocho pacientes (11%) ondas T de hipercalemia con una frecuencia de cuatro pacientes (5%); otras alteraciones en cuatro pacientes (5%).

Con respecto a las alteraciones electrolíticas y su relación con la onda P, intervalo PR e intervalo QT del electrocardiograma, por cada incremento de potasio en unidad mmol/L, respecto a los valores normales, la onda P aumentó 0.0077 segundos, con un valor p de 0.05 con IC .005 a 0.10.

Por cada incremento del cloro en unidad mmol/L respecto a los valores considerados normales, la onda P disminuyó 0.0003 segundos, con un valor de p de 0.046 con un intervalo de confianza de -0.0006 a -0.00000062.

Por cada incremento en creatinina en unidad, respecto a los valores considerados normales, la onda p disminuye .002 segundos con un valor de P de 0.00 y un intervalo de confianza de -0.003 a -0.001.

Por cada incremento en una unidad de mmol/L en potasio respecto a los valores considerados normales, incrementa el PR en 0.014 segundos con un valor de p de 0.000 e intervalo de confianza de 0.008 a .024.

Al evaluar el intervalo QT por cada incremento en la creatinina, respecto a los valores normales hubo un incremento de 0.053 segundos, con un valor de p de 0.010 e IC de 0.01 a 0.09.

DISCUSIÓN

Las alteraciones cardíacas corresponden a las principales causas de muerte en pacientes renales. En la actualidad, la incidencia de este tipo de pacientes ha aumentado debido al crecimiento de enfermedades crónico-degenerativas, como la diabetes mellitus y la hipertensión.

Estas alteraciones se asocian con más frecuencia con la diálisis peritoneal. El USRDS (United States Renal Data

Cuadro 1. Relación de la onda P del electrocardiograma, respecto de los electrolitos, con potasio con $p < 0.05$ IC , creatinina con $p < 0.001$ y CI con $P < 0.05$

Onda P	Coefficiente	STD ERR	T	P (T)	IC 95%	
Edad	.0001024	.0002032	0.50	0.616	-.0003034	.0005082
Diálisis peritoneal continua ambulatoria en años	-.0000532	.0006999	-0.08	0.940	-.0014511	.0013447
NA	.0003005	.0005159	0.58	0.562	-.0007298	.0013308
K	.0084915	.0016927	5.02	0.000	.005111	.011872
Cl	-.0003594	.0001752	-2.05	0.044	-.0007094	-9.41e-06
Creatinina	-.0020019	.0005648	-3.54	0.001	-.0031299	-.0008738

Cuadro 2. Relación del segmento PR con valores de K, $p < 0.05$ IC de 0.0086284-0.0213422

PR	COEF.	STD. ERR.	T	P(t)	IC 95%	
NA	.0011617	.0011691	0.99	0.324	-.0011694	.0034928
K	.0149853	.0031881	4.70	0.000	0.086284	.0213422
Cl	-.0000107	.0004114	-0.03	0.979	-.0008311	.0008097

Cuadro 3. Relación entre el intervalo QT en milisegundos y creatinina con valor de $p < 0.05$ IC de .0132489-.0934592

Intervalo QT	Coefficiente	STD ERR	T	P(t)	IC 95%	
K	-.0717814	.0557233	-1.29	0.202	-.1828905	.0393277
CREA	.0533541	.0201135	2.65	0.010	.0132489	.0934592

System) reportó mayor tasa de mortalidad por enfermedad coronaria y otras causas cardíacas entre los pacientes en diálisis peritoneal; sin embargo, no existen evidencias actuales de metanálisis que puedan demostrar las diferencias cardíológicas significativas entre diálisis peritoneal continua ambulatoria o hemodiálisis.^{14,15}

La principal alteración electrocardiográfica que logramos encontrar en los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria fue la hipertrofia ventricular izquierda, con 30% que guarda cierta relación con los estudios efectuados por Foley en 1998, donde encontraron que 75% de la serie de pacientes estudiados tenía, al inicio de la diálisis peritoneal continua ambulatoria, hipertrofia ventricular izquierda.¹⁶

En la regulación de la repolarización del miocardio participan varios factores cuya interacción es compleja y no completamente entendida. Existen pruebas de que la inestabilidad del ritmo cardíaco suscita, en la célula individual, explicaciones como: las corrientes de repolarización alteradas, el ciclismo iónico intracelular anormal y la enfermedad inducida por los cambios por acoplamiento, que son algunas de las hipótesis propuestas.¹⁷

Las alteraciones hidroelectrolíticas más conocidas en pacientes con insuficiencia renal crónica son las inherentes al potasio, elemento con alta importancia en la segunda fase del potencial de acción cardíaco, que muestra cambios electrocardiográficos en la onda T, en el segmento PR y la onda P, además de mostrar datos de bloqueos aurículo-ventriculares, bloqueos de rama derecha e izquierda de reciente aparición, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En nuestro estudio esas anomalías se corroboraron ampliamente y fueron congruentes con lo encontrado en la bibliografía actual.^{8,9,18,19}

En nuestro estudio, las concentraciones de creatinina tuvieron participación en la prolongación del intervalo QT, que se relacionó directamente con los estudios efectuados por Patané en el 2008, donde parte de las alteraciones electrocardiográficas fueron la prolongación del intervalo QT, y el QTc en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria.^{14,20}

Las arritmias ventriculares, una de las principales causas de muerte en la enfermedad renal en etapa terminal, están determinadas por la prolongación del intervalo QT corregido (QTc), que se considera uno de los factores predictivos de arritmia ventricular, según el estudio de Kim de 2008 y que se asocia con insuficiencia renal crónica

semejante a lo encontrado en nuestro estudio en relación con las concentraciones de creatinina.²¹

En el año 2004 Johansson publicó sus resultados de la medición del índice de variación del intervalo QT, en 153 pacientes de los que 43 recibían diálisis peritoneal continua ambulatoria. Este investigador encontró prolongación de este intervalo en los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria con aumento, por tanto, de probabilidad de arritmia ventricular y muerte temprana.¹⁷

El mayor de los estudios donde se establece la relación entre la creatinina y el intervalo QT es en el de Pickham efectuado en febrero de 2012 que tuvo como propósito encontrar los factores predisponentes para la prolongación del intervalo QT, fueron significativos: el sexo femenino, hipocalcemia, hipocalcemia, accidente vascular cerebral previo, hipotiroidismo y elevación de la creatinina. Así mismo, en su estudio se identificó que esa prolongación del intervalo QT se tradujo en mayor tiempo de hospitalización y tres veces más probabilidad de mortalidad en relación con pacientes sin prolongación del mismo.¹³

Un hallazgo interesante fue el del cloro, que por cada aumento en Mmol/L de cloro disminuye la duración de la P, sin encontrar datos bibliográficos similares. Pese a eso la implicación del cloro en el potencial de acción cardíaco está dada en la primera fase del mismo. La fase 1 del potencial de acción tiene lugar con la inactivación de los canales rápidos de sodio. La corriente transitoria hacia el exterior que causa la pequeña repolarización ("notch") del potencial de acción se debe al movimiento de los iones K^+ y Cl^- , dirigidos por las corrientes *transient outward* I_{to1} y I_{to2} , respectivamente. Se ha sugerido que el movimiento de iones Cl^- a través de la membrana durante la fase 1 es el resultado del cambio en el potencial de membrana, debido a la salida de los iones K^+ , y no es un factor que contribuya a la despolarización inicial.^{22,23}

CONCLUSIONES

La relación entre enfermedad renal y las cardiopatías tiene diferentes causas, cada uno de los aspectos que influyen en su evolución, como las alteraciones cardiovasculares, deben analizarse a conciencia. En este estudio fue notoria la participación de los electrolitos séricos en pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal, sobre todo potasio en relación con los cambios electrocardiográficos. El papel de la creatinina como factor de alargamiento del

intervalo QT, sin duda, debe estudiarse más. El hallazgo del cloro y su relación con la onda P obedece a la participación del mismo en la fase 1 del potencial de acción cardíaca.

Limitaciones del estudio

En este estudio no se consideraron algunos aspectos, como el tratamiento farmacológico de los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, tampoco el tipo de bolsas de diálisis utilizadas. El apego nutricional, el estado de hidratación y la causa que originó la insuficiencia renal crónica tampoco se estudiaron. Por tanto, a futuro se necesitarán estudios que impliquen estas variables para correlacionar los resultados obtenidos.

REFERENCIAS

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Eng J Med* 2004;351:1296-1305.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-266.
3. Paniagua R, Ramos A, Fabian R, Lagunas J, Amato D: Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:405-409.
4. Cusumano A, Garcia GG, Di Gioia C, Hermida O, Lavorato C, Latin American Registry of Dialysis and Transplantation: The Latin American Dialysis and Transplantation Registry (RLDT). Annual report 2004. *Ethn Dis* 2006;16(Suppl 2):S2-10-3.
5. Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:142-148.
6. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, et al. HOPE Investigators Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:936-942.
7. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-225.
8. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011;18:233-245.
9. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med* 2004;27:153-160.
10. Prough DS. Physiologic acid-base and electrolyte changes in acute and chronic renal failure patients. *Anesthesiology Clinics of North America* 2000;18:809-833.
11. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008;102:47-53.
12. Levin A, Djurdev O, Barret TB, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: Getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1398-1407.
13. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Crit Care Med* 2012;40:394-399.
14. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:145-154.
15. Ritz E, Warnner C. The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:920-929.
16. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-S119.
17. Johansson M, Gao SA, Friberg P, Annerstedt M, Bergström G, et al. Elevated temporal QT variability index in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 2004;107:583-588.
18. Ettinger PO, Regan TJ, Oldewurtel HA. Hyperkalemia, cardiac conduction and the electrocardiogram: A review. *Am Heart J* 1974;88:360-371.
19. Barold SS, Leonelli F, Herweg B. Hyperkalemia during cardiac pacing. *PACE*, 2007; 30:1-3.
20. Patané S. Torsade de pointes, QT interval prolongation and renal disease. *Int J Cardiol* 2011;149(2):241-242.
21. Kim GB, Cho HY, Kwon BS, Bae EJ, Noh CI, et al. QT interval prolongation and ventricular fibrillation in childhood end-stage renal disease. *Int J Cardiol* 2008;127:e126-128.
22. Gomis-Tena J, Saiz J. Role of Ca²⁺-dependent Cl⁻ current on delayed after depolarizations. A simulation study. *Ann Biomed Eng* 2008;36:752-761.
23. Hiraoka M, Kawano S, Hirano Y, Furukawa T. Role of cardiac chloride currents in changes in action potential characteristics and arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1998;40:23-33.

Comparación de dosis fija *versus* de reducción de acenocumarina en pacientes con trombosis venosa profunda para alcanzar una razón normalizada internacional entre 2 y 3 segundos

Ricardo Chávez-Torres,¹ César I Elizalde-Barrera,² Zoraya Barragán-Jiménez,³ Saúl Huerta-Ramírez²

RESUMEN

Antecedentes: la incidencia anual de trombosis venosa profunda es de 0.1% y se incrementa a 1% en individuos mayores de 60 años. La recurrencia anual de esta enfermedad es de 5 a 10%, y es de origen multifactorial. El tratamiento ideal con acenocumarina debe llevar a una razón normalizada internacional entre 2 y 3 segundos; sin embargo, aún no existe un régimen establecido para alcanzar esta meta ni para disminuir el riesgo de sangrado.

Objetivo: determinar la dosis más efectiva y segura de acenocumarina para una meta de una razón normalizada internacional entre 2 y 3 segundos que disminuya el riesgo de sangrado en pacientes con trombosis venosa profunda.

Material y método: ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego simple para el que se determinó una muestra de 55 pacientes con diagnóstico clínico y por ultrasonido doppler de trombosis venosa profunda. Con previo consentimiento informado se asignaron aleatoriamente a dos grupos de estudio. El grupo 1 recibió dosis fija de 4 mg de acenocumarina durante cinco días (28 pacientes), el grupo 2 recibió dosis decreciente de 8, 6, 4, 4, 2 mg, respectivamente, durante cinco días (27 pacientes). Se midieron las concentraciones séricas de: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, albúmina, tiempo de protrombina y de tromboplastina y una razón normalizada internacional basal y al término del tratamiento. Para la comparación de variables entre ambos grupos se utilizó χ^2 y prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas; t de Student y U Mann Whitney para las numéricas. Se consideró p significativa al valor menor de 0.05 y para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico de STATA.

Resultados: la muestra se integró con 34 mujeres y 21 hombres, con edad promedio de 55 ± 11 años; 13 eran diabéticos, 32 hipertensos, 19 con tabaquismo, 10 con etilismo y 45 con obesidad. Las concentraciones de albúmina del grupo 1 fueron de 3.6 y del grupo 2 de 3.4 ($p = 0.016$). El valor final del TP en el grupo 1 fue 30 y en el grupo 2 de 40.3 ($p = 0.042$), la razón normalizada internacional final del grupo 1 fue 2.7 ± 0.08 y del grupo 2 de 4.5 ± 0.21 ($p = 0.001$). En el grupo 1 se obtuvo que 20 llegaron a la meta de anticoagulación; en el grupo 2 sólo tres pacientes cumplieron con la meta ($p = 0.001$). Seis pacientes del grupo 2 tuvieron sangrado, y en el 1 ninguno ($p = 0.008$).

Conclusiones: los pacientes tratados con dosis fija de acenocumarina llegaron a la meta de razón normalizada internacional con menor riesgo de sangrado. Las concentraciones de albúmina parecen afectar la meta de anticoagulación.

Palabras clave: acenocumarina, trombosis venosa profunda, razón normalizada internacional, INR.

ABSTRACT

Background: The annual incidence of deep vein thrombosis is 0.1% and increases to 1% over Age 60. Recurrence of the disease per year is 5 to 10%, and is multifactorial in origin. The ideal treatment should bring acenocoumarin INR between 2 and 3 seconds, even though there is a scheme set up to achieve this goal and to decrease the risk of bleeding.

Objective: to determine the most effective dose and for sure acenocoumarin goal INR between 2 and 3 seconds and lower the risk of bleeding in patients with deep vein thrombosis.

Material and Methods: We identified a sample of 55 patients with clinical and Doppler Ultrasound for Deep Vein Thrombosis. With informed consent were randomized into two study groups, group 1 received fixed doses of 4mg acenocoumarin for 5 days (28 patients), group 2 received decreasing doses respectively 8,6,4,4,2 mg for 5 days (27 patients). Serum levels of Hemoglobin, Hematocrit, Platelet count, Albumin, Prothrombin Time (PT), Thromboplastin Time (PTT) and INR at baseline and at the end of treatment. Statistical analysis for comparison of variables between groups was used chi square and Fisher exact test for dichotomous variables, t-student and Mann Whitney U for numerical data. The result is significant $p < 0.05$ and used the STATA statistical program for data analysis.

Results: Of the total sample, 34 were women and 21 men, mean age was 55 ± 11 years, 13 were diabetics, 32 hypertensive, 19 with smoking, 10 with alcoholism and 45 obese. Albumin levels in group 1 were 3.6 and 3.4 in group 2 ($p = 0.016$). The final value of TP in-group 1 was 30 and in-group 2 of 40.3 ($p = 0.042$), INR level end of group 1 was 2.7 ± 0.08 and group 2 of 4.5 ± 0.21 ($p = 0.001$). In group 1 was obtained which 20 reached the goal of anticoagulation, group 2 only 3 met the goal ($p = 0.001$). It was observed that the group 2 had bleeding 6 patients, while group 1 not present ($p = 0.008$).

Conclusions: Patients treated with fixed dose of acenocoumarin reached the target INR with less risk of bleeding. Albumin levels seem to affect the goal of anticoagulation.

Key words: acenocoumarin, deep vein thrombosis, INR

El tratamiento farmacológico de las enfermedades trombóticas lo establecieron Jay McLean, William Henry Howell y Emmett Holt, que fueron quienes aislaron por primera vez a la heparina; sin embargo, fue Gordon Murray, en 1936, quien por primera vez la indicó en el tratamiento de la trombosis postquirúrgica.¹ La incidencia anual de trombosis venosa profunda es de 0.1% y se incrementa en personas de edad avanzada incluso a 1%. El primer evento de trombosis profunda es similar en hombres y mujeres de la misma edad; sin embargo, el riesgo se incrementa en mujeres embarazadas y en las que reciben tratamiento hormonal; en mujeres de mayor edad este riesgo disminuye en relación con el que prevalece en el hombre. Esta enfermedad tiene una recurrencia anual de 5 a 10% y el riesgo de recurrencia es cuatro veces mayor en varones que en mujeres de las mismas edades, y también mayor si ha habido cuadros previos.^{6,8,10,13}

En la patogénesis de la trombosis intervienen tres factores, descritos por Virchow: 1) daño en la pared de los vasos, secundario a una estasis venosa e hipercoagulabilidad, este daño endotelial de las paredes de las venas inhibe la coagulación por lo que inicia una fibrinólisis de forma local, 2) estasis venosa debida a la inmovilización u obstrucción venosa que inhibe el paso y 3) dilución de los factores activados de la coagulación. Su origen es multifactorial y resulta de la combinación de varios factores: adquiridos como la cirugía para el reemplazo de cadera o rodilla, cirugía de fractura de cadera, cáncer, traumatismos, lesión espinal, infecciones agudas, viajes prolongados, sedentarismo, periodos prolongados de reposo debido a ocupaciones que lo demandan, edad avanzada que aumenta el riesgo después de los 40 años

de edad y anticuerpos antifosfolípidicos. Los factores de riesgo genéticos son: deficiencia de proteína C, proteína S y antitrombina III y déficit de factor V de Leiden que causa resistencia a la proteína C; estos factores se estudian, predominantemente, en episodios de trombosis en pacientes jóvenes, o con un origen del trombo inusual y episodios trombóticos recurrentes. El origen de los trombos se ubica, anatómicamente, en los senos de las venas profundas de los músculos de las pantorrillas, casi siempre como reacción de un traumatismo o intervención quirúrgica. El riesgo de embolismo pulmonar con trombosis venosa proximal llega a ser incluso de 50%, y casi todos los trombos fatales son de origen proximal.^{6, 8, 9,10,12,13}

El diagnóstico se establece con base en la historia clínica completa y examen físico de las extremidades; en éstas debe apreciarse la temperatura, coloración, dolor, medir la circunferencia y provocar, por medio de la dorsiflexión del pie, dolor a nivel tibial posterior, conocido como signo de Homans. Los estudios de gabinete son importantes y el patrón de referencia es la venografía contrastada, con sensibilidad y especificidad de 100%; lamentablemente no se recurre mucho a ella porque requiere la administración de un medio de contraste e introducción de un catéter.

Otro método diagnóstico utilizado es el ultrasonido, que no es invasivo y tiene alta especificidad (96%) y sensibilidad (95%). Con la ayuda del doppler color se consiguen mejores diagnósticos porque no comprime las venas femoral y popítea. Su sensibilidad es mayor cuando el estudio se repite a los 5 a 7 días después del evento porque se identifican incluso 2% de los trombos que no habían sido aparentes en el primer estudio.^{6,8,9,12}

Al llevar al paciente a una razón normalizada internacional (INR) de 1.9, la sensibilidad es mayor que si se lleva a un INR de 2.5; sin embargo, al llevar al paciente a un INR más alto, el riesgo de sangrado es mayor. Al valorar el riesgo-beneficio de llevar al paciente a una INR de 2.5 será evidente que el objetivo ideal, al menos durante tres meses, es prevenir la recurrencia de trombosis venosa profunda.³ Para determinar la duración del tratamiento es menester considerar los factores de riesgo y las comorbilidades; a los pacientes con riesgos modificables se recomienda que el tratamiento dure, al menos, tres meses; en los pacientes con trombosis venosa profunda idiopática, o con riesgos permanentes no modificables, conviene prolongar la anticoagulación, al menos seis meses.^{2,3,5,8,9,13} El riesgo de evolución y recurrencia disminuye tan pronto

como el coágulo se disuelve o cuando el endotelio lesionado es cubierto nuevamente; por esto algunos autores recomiendan una meta de razón normalizada internacional más baja entre 1.5 a 2 durante 3 a 12 meses.⁵ El riesgo de recurrencia de trombosis está influido por su localización anatómica y la extensión del trombo, por eso algunos factores de riesgo son o no modificables.^{2,3} Este mismo riesgo no difiere si la terapia antitrombótica se dio 6,12 a 24 meses; sin embargo, éste sí ha influido en cuanto al riesgo de sangrado; aumenta conforme más tiempo dura el tratamiento.^{2,3,4,8}

El riesgo de evolución y recurrencia se monitoriza por medio de las cifras del dímero D; sus valores anormales sugieren la continuación del tratamiento antitrombótico hasta restablecer las cifras normales. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con cifras anormales de dímero D luego de discontinuar el anticoagulante tuvieron mayor recurrencia de trombosis, en comparación con los que tenían cifras de dímero D en valores normales y habían discontinuado el tratamiento.^{4,6} Las heparinas de bajo peso molecular tienen el mismo efecto que las heparinas no fraccionadas para prevenir la recurrencia de trombosis venosa profunda. Este tipo de heparinas se une de manera menos específica, tienen mejor biodisponibilidad y respuesta más predecible que las heparinas no fraccionadas y, generalmente, no se necesita monitorización.^{3, 8, 9,11,15}

Las cumarinas antagonistas de la vitamina K se han indicado como tratamiento anticoagulante durante más de 60 años, su efectividad está ampliamente demostrada. En múltiples ensayos clínicos ha quedado de manifiesto su utilidad en la prevención primaria y secundaria de trombosis venosa profunda, émbolos en pacientes con válvula cardíaca protésica o fibrilación auricular, así como en la profilaxis post-émbolos cardíacos en infartos de miocardio. El mecanismo de acción de las cumarinas es la interferencia en el ciclo de conversión de la vitamina K y su epóxido, mediante la modulación de la carboxilación de los residuos de glutamato en las regiones N terminal de las proteínas dependientes de la vitamina K. Los factores dependientes de esta vitamina son el II, VII, IV y X que necesitan la carboxilación para poder ejercer su efecto procoagulante. El tratamiento con vitamina K resulta en una producción hepática parcial de proteínas carboxiladas y descarboxiladas con una reducida actividad coagulante. La carboxilación se requiere para la acción dependiente de calcio y en proteínas que promueven la

unión de cofactores sobre las superficies de fosfolípidos. Además, los inhibidores de esta carboxilación regulan las proteínas anticoagulantes C y S. Debido a esto, los efectos anticoagulantes pueden verse afectados por dosis mínimas de vitamina K (fitometadiona).^{2,11,14,15}

La warfarina es uno de los inhibidores de la vitamina K más comunes en uso clínico; es una mezcla racémica de dos isómeros activos: R y S enantiómeros. Es muy soluble en agua, se absorbe rápidamente en el tubo gastrointestinal y posee alta biodisponibilidad. Las concentraciones máximas en sangre las alcanza alrededor de 90 minutos después de su administración oral, circula en la sangre unida a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, y se acumula en el hígado donde dos enantiómeros la metabolizan primero por la enzima citocromo P y luego por el citocromo P450. Los factores genéticos y ambientales modifican la relación entre la dosis de warfarina y la respuesta.^{11,14,15} Para tener un efecto óptimo deseado se propone el inicio de la terapia con 15 mg al día hasta alcanzar las concentraciones deseadas de INR; sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado se recomienda iniciar sólo con 5 mg al día. El acenocumarol, un isómero óptico derivado de la warfarina, tiene una vida media de nueve horas, se metaboliza en el hígado por las enzimas citocromo P2C9 y P2C19.^{11,14} Para monitorear la intensidad de la anticoagulación se requiere conocer el tiempo de protrombina o TP, porque responde a la reducción de tres de los cuatro factores dependientes de la vitamina K. Durante los primeros días el TP refleja la reducción principal del factor VII cuya vida media es de aproximadamente seis horas; después, la reducción de los factores X y II contribuye a la prolongación del TP. Para realizar esta medición, desde el año 1982 se estandarizó que por medio del INR se obtienen los valores necesarios para llevar su control, esto es por medio de la conversión de TP a INR por la siguiente fórmula:

$$\text{INR} = \text{TP paciente} / \text{TP normal}^{11, 14}$$

De acuerdo con diversos estudios, la razón normalizada internacional (INR) ideal en pacientes con trombosis venosa profunda es entre 2 y 3 segundos. La administración de acenocumarina o warfarina tiene un efecto inicial luego de 2 a 3 días de haberla administrado, dependiendo de la dosis. El efecto antitrombótico ocurre varios días después, por lo que se recomienda dar heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada de forma concomitante

mientras se alcanza el INR deseado.^{3,8,11} Existen diversos estudios que mencionan la dosis inicial con acenocumarina de 10 mg y otros con 5 mg. En los primeros se observó que el INR se alcanzó en menor tiempo, aunque el riesgo de sangrado fue relativamente mayor en esos pacientes; sigue en discusión la dosis inicial.⁸ Algunos pacientes pueden hacer su propio monitoreo con instrumentos portátiles que miden el tiempo de protrombina y ajustar, ellos mismos, la dosis de medicamento. En un estudio se observó que hubo disminución de 0.9% en hemorragias mayores en los pacientes que se automonitorizaban en comparación con los que asistían a monitoreo a una clínica.^{2,3,5}

En diferentes estudios de cohorte, la incidencia anual de hemorragia varía de 1.2 a 7 episodios por cada 100 pacientes. Las hemorragias menores son las que no tienen consecuencias en costos para el hospital, y la incidencia anual de esos sangrados es de 2 a 24 episodios por cada 100 pacientes. El riesgo de hemorragia se relaciona con la intensidad de la anticoagulación, con aumento en la duración del tratamiento; el riesgo de hemorragia mayor se incrementa de manera acumulativa. El riesgo de mayor sangrado es durante el primer mes de iniciada la terapia y disminuye gradualmente; al inicio, el tiempo de protrombina fluctúa más. Otros predictores de hemorragia son: el pobre control del grado de anticoagulación, enfermedad periférica vascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedades concomitantes como diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, cáncer, sangrado gastrointestinal y edad avanzada.^{3,10,11,14} Luego del inicio de la terapia las hemorragias suelen aparecer en sitios anatómicos previamente lesionados. Para la prevención de la trombosis venosa profunda existen terapias no farmacológicas, como la deambulación, realización de ejercicios con los pies, uso de medias compresivas y aparatos compresores neumáticos; en diversos estudios estas medidas han demostrado reducir en 50% la incidencia de este evento.⁷

El riesgo de trombosis venosa profunda se incrementa con la edad, y se afectan más los hombres que las mujeres; sin embargo, las mujeres embarazadas o las que toman anticonceptivos tienen mayor riesgo que los hombres de la misma edad. El tratamiento de esta afección se inicia con cumarínicos (acenocumarina) y se sugiere mantener un INR entre 2 y 3 para tener un adecuado control de la enfermedad y así evitar la trombosis y el sangrado; sin embargo, aún no se ha establecido un régimen de inicio para el tratamiento porque se han hecho diversos ensayos

con diferentes dosis, con el fin de llevar al paciente al INR deseado en el menor tiempo posible, con el menor riesgo de sangrado; por este motivo se pretende comparar y, de ser posible, establecer un régimen estándar. Los objetivos de este estudio son: comparar la acenocumarina en dosis fija de 4 mg durante cinco días *versus* acenocumarina en dosis de reducción (8, 6, 4, 4 y 2 mg) durante cinco días; establecer una dosis estándar para pacientes con trombosis venosa profunda en comparación con dos esquemas diferentes de acenocumarina y disminuir el riesgo de sangrado con acenocumarina, para alcanzar un INR óptimo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego simple para el que se determinó una muestra de 55 pacientes con diagnóstico clínico y por ultrasonido doppler de trombosis venosa profunda, con criterios clínicos de: dolor, aumento de volumen y temperatura, signo de Homans positivo. Todos los pacientes firmaron la hoja de consentimiento informado y el comité de ética del Hospital General de Ticomán aceptó que se efectuara el estudio. Los pacientes se dividieron en dos grupos, de forma aleatoria. El grupo 1 recibió acenocumarina 4 mg durante cinco días, el grupo 2 acenocumarina 8 mg, 6 mg, 4 mg, 2 mg, 2 mg. Se midieron las concentraciones séricas basales de tiempos de coagulación (TP, TTP, INR), biometría hemática y albúmina, y al término del tratamiento se determinaron nuevamente los tiempos de coagulación, sangrado, meta del INR y el efecto anticoagulante.

Se analizaron las características demográficas y en cada grupo se determinó si padecían: diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, etilismo y obesidad. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con datos clínicos de trombosis venosa profunda diagnosticados por ultrasonido doppler y clínicamente (dolor, aumento de volumen y temperatura, signo de Homans positivo), edad mayor de 18 años, tolerancia a la vía oral, aceptación del estudio por medio de la hoja de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: sangrado activo o reciente en el último mes en cualquier sitio, concentraciones de plaquetas menores de 100,000, conocimiento de trastornos hemorrágicos previos, hepatopatía conocida o demostrada durante el estudio, alergia a la acenocumarina. Criterios de interrupción: INR mayor de 8 segundos, hemorragia en cualquier sitio.

Análisis estadístico: para la comparación de variables entre ambos grupos de estudio se utilizó χ^2 y prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas; para las variables numéricas se utilizó la t de Student y la U de Mann Whitney, se consideró significativa una $p < 0.05$. Para determinar el efecto que las diferentes variables se realizó análisis multivariado mediante regresión logística. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico STATA.

RESULTADOS

Del total de la muestra de 55 pacientes, 21 eran hombres (38%) y 34 mujeres (62%) (Cuadro 1). La edad fue de 55 ± 11 años con edad mínima de 28 y máxima de 82 años (Cuadro 1a). En el grupo 1, siete pacientes tenían diabetes mellitus (25%) y en el grupo 2, seis individuos (22%). Se detectó hipertensión en 16 pacientes del grupo 1 (57%) y en 16 (59%) del grupo 2. En el grupo 1 seis pacientes (21%) tenían tabaquismo positivo y 13 (48%) en el grupo 2. El etilismo fue positivo en tres pacientes del grupo 1 (11%) mientras que el grupo 2 siete (26%); se encontraron 23 pacientes obesos del primer grupo (82%) y 22 del grupo 2 (81%) (Cuadro 1). La mediana de hemoglobina del grupo 1 fue de 13 g y la del grupo 2 de 13.9 g.

La mediana de hematócrito en el grupo 1 fue de 39%; en el grupo 2 se obtuvo una mediana de 41.2%. La mediana de plaquetas del grupo 1 fue de 203 mL y la grupo 2 de 202 mL. El tiempo de protrombina inicial en el grupo 1 fue de 10 segundos y en el grupo 2 de 32.9 segundos. El tiempo de tromboplastina inicial en el grupo 1, fue de 30.6 segundos y en el grupo 2 de 32.9 segundos.

La mediana de INR inicial del grupo 1 fue 0.98 segundos y la del grupo 2 de 1.0. El valor de la mediana de albúmina del grupo 1 fue de 3.6 g/dL y en el grupo 2 de 3.4 g/dL con una $p=0.016$ (Cuadro 1a). El tiempo de protrombina final en el grupo de 1 fue de 30 segundos y en el grupo 2 de 40.3 segundos ($p=0.042$). El tiempo de trombo plastina final en el grupo 1 fue de 40.1 segundos y en el grupo 2 de 40.5 segundos. El nivel de INR final en el grupo 1 fue de 2.7 segundos y en el grupo 2 de 4.5 segundos ($p=0.001$). Del total de 55 pacientes, 6 (11%) tuvieron sangrado y 49 (89%) no. En el grupo 1 ningún paciente tuvo sangrado y en el grupo 2 lo tuvieron seis (22%) ($p=0.008$). Del total de pacientes, 23 (42%) lograron la meta de anticoagulación, mientras que 32 pacientes (58%) no la lograron. Del grupo 1, 20 pacientes (72%) consiguieron la meta de anticoagulación y ocho pacientes (28%) no la lograron. Del grupo 2 sólo tres pacientes (11%)

Cuadro 1. Características de los grupos (variables dicotómicas)

Variable	Acenocumarina dosis Fija	Acenocumarina dosis reducción	Valor de p
Sexo (n) (%)			
Hombres	11 (39)	10 (37)	0.864
Mujeres	17 (61)	17 (63)	
DM (n) (%)			
con	7 (25)	6 (22)	0.808
sin	21 (75)	21 (73)	
HAS (n) (%)			
con	16 (57)	16 (59)	0.874
sin	12 (43)	11 (41)	
Tabaquismo (n) (%)			
Fuman	6 (21)	13 (48)	0.037
No fuman	22 (79)	14 (52)	
Etilismo (n) (%)			
Positivo	3 (11)	7 (26)	0.133
Ausente	25 (89)	20 (74)	
Obesidad (n) (%)			
Presente	23 (82)	22 (81)	0.949
Ausente	5 (18)	5 (19)	

Cuadro 1a. Características de los grupos (variables numéricas)

Variable	Acenocumarina dosis Fija	Acenocumarina dosis reducción	Valor de p
Edad (x) (DE)	57 ± 12	53 ± 10	0.203
Hb (mediana) (p25-75)	13 (12.6-13.8)	13.9 (12-15)	0.115
Hto (mediana) (p25-75)	39 (37.7- 40.9)	41.2 (38.2-45.3)	0.180
Plaquetas (mediana) (p25-75)	203 (184-280.5)	202 (173-288)	0.781
	3.6 (3.45-3.75)	3.4 (3-3.6)	0.016
Albúmina (mediana) (p25-75)	10 (9-12.4)	10.9 (9.6-15.9)	0.237
TP inicial (mediana) (p25-75)	30.6 (25.4-34.8)	32.9 (26.4-34.6)	0.225
TTP inicial (mediana) (p25-75)	0.98 (0.91-1)	(0.98-1.19)	0.114
INR inicial (mediana) (p25-75)			

lograron la meta y 24 (89%) no la alcanzaron ($p=0.001$). En el grupo 1 hubo siete pacientes que se subanticoagularon (25%), 19 alcanzaron la meta de coagulación (68%) y dos se sobreanticoagularon (7%). En el grupo 2 hubo un paciente con subanticoagulación (4%), tres alcanzaron la meta de coagulación (11%) y 23 (85%) se sobreanticoagularon ($p=0.001$).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue: exponer un esquema de acenocumarina para anticoagular con acenocumarina a pacientes con trombosis venosa profunda, que tuviera menor riesgo de sangrado y que se obtuviera una meta de INR entre 2 y 3 segundos. Esto se obtuvo mediante el esquema de dosis fija de acenocumarina de 4 mg diarios durante cinco días; sin embargo, la cantidad de pacientes con subanticoagulación fue mayor que con el esquema con dosis de reducción, pero el número de pacientes sobreanticoagulados y que sangraron fue mayor en este último grupo. De acuerdo con la bibliografía, no hay un esquema establecido para anticoagular a este tipo de pacientes porque muchos autores recomiendan iniciar el tratamiento incluso con 14 mg de acenocumarina e ir ajustando, de acuerdo con el valor de INR obtenido hasta llegar a la meta. Todos los investigadores concuerdan que hay mayor riesgo de sangrado; otros autores recomiendan iniciar con 10 mg y otros con 6 mg, por lo que de acuerdo

con los resultados de este estudio se sugiere conservar un esquema con dosis fija de acenocumarina de 4 mg. En el grupo 2 hubo más pacientes fumadores que en el grupo 1. Al analizar la muestra los pacientes se dividieron en dos grupos con tabaquismo y no tabaquismo; se analizó el éxito con la anticoagulación y no anticoagulación, y no se encontraron diferencias ($p=0.263$) entre estos grupos. Esto significa que el tabaquismo pudo haber interactuado con el grupo 2 y ser factor en el fracaso en la anticoagulación, pero no es un factor determinante. Los pacientes del grupo 2 tuvieron concentraciones de albúmina más bajas que los del grupo 1, lo que pudiera influir en las concentraciones de INR obtenidas.

Cuando se comparó el éxito de anticoagulación alcanzado entre los pacientes con albúmina baja contra los pacientes con albúmina normal, el éxito se alcanzó con más frecuencia en estos últimos $p=0.001$. Todo orienta a que la albúmina pudo haber sido un factor confusor importante en nuestros resultados. El efecto del fracaso en la anticoagulación en los pacientes del grupo 2 pudiera deberse más a la hipoalbuminemia que al esquema anticoagulante en sí. De hecho, ningún paciente con albúmina menor de 3.5 g alcanzó límites exitosos de anticoagulación. Harían falta mayores estudios para homogeneizar la muestra y que no haya diferencias en las concentraciones de albúmina y determinar si éstas fueron las que determinaron la falta de anticoagulación en algunos pacientes del estudio.

Cuadro 2. Variables de desenlace

<i>Variable</i>	<i>Acenocumarina dosis fija</i>	<i>Acenocumarina dosis reducción</i>	<i>Valor de p</i>
TP final (mediana) (p25-75)	30 (26.1-32)	40.3 (26.4-58)	0.042
TTP final (mediana) (p25-75)	40.1 (39.8-40.6)	40.5 (37.8-41.2)	0.872
INR final (x) (DE)	2.7 ± 0.08	4.5 ± 0.21	0.001
Eficacia (n) (%)			
Meta INR	20 (72)	3 (11)	0.001
Fuera de meta	8 (28)	24 (89)	
Sangrado (n) (%)			
Positivo	0 (0)	6 (22)	0.008
Ausencia	28 (100)	21 (78)	
Efecto anticoagulante (n) (%)			
Sub anticoagulación	7 (25)	1 (4)	0.001
Meta de coagulación	19 (68)	3 (11)	
Sobre anticoagulación	2 (7)	23 (85)	

Se recomienda la indicación de acenocumarina a dosis de 4 mg al día durante cinco días a pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda para mantener un INR entre 2 y 3.

REFERENCIAS

1. Sandor S. Treating Thrombosis in the 21st Century. N England J Medicine 2003;349.
2. Schulman S. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. N England J Medicine 2003;349:675-683.
3. Huyen T, McRae S, Ginsberg J. Anticoagulant Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Cardiology Clinics 2008;26:235-250.
4. Gualtieri P, Benilde C, Legnani C, et al. d-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. N England J Medicine 2006;355.
5. Baglin P, Keeling M, Watson HG, et al. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin). British Society for Haematology 2005;132:277-285.
6. Geno J. Pathophysiology of Venous Thrombosis and the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis-Pulmonary Embolism in the Elderly. Cardiology Clinics 2008;26: 203-219.
7. Charles F. Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. N England J Medicine 356;14.
8. Bates M, Ginsberg JS. Treatment of Deep-Vein Thrombosis. Shannon. N England J Medicine 351;3.
9. Tapson V. Acute Pulmonary Embolism. N England J Medicine 2008;358:10.
10. Kyrle P, Minar E, Bialonczyk C, et al. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. N England J Medicine 2005;350:25.
11. Jacobs L. Warfarin Pharmacology, Clinical Management and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly. Cardiology Clinics 2008;26:157-167.
12. López AJ, Kearon C, Agnes YY. Deep Venous Thrombosis. American Society of Hematology 2004; 439-456.
13. Ansell J. Pharmacology and Management of Vitamin K Agonist. American College of Chest Physicians 2008;133.
14. Hirsh J. Parenteral Anticoagulants. American College of Chest Physicians, Evidence Based Clinical Practice Guidelines 2008;133.

Concentraciones de HbA_{1c} como factor de riesgo de muerte en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2

Juan Andrés Méndez-García,¹ Luis Alfonso Romero-Robles,² Erika Karina Tenorio-Aguirre,¹ Norma Mateos-Santa Cruz,¹ Margarita Torres-Tamayo,² Rogelio Zacarías-Castillo¹

RESUMEN

Antecedentes: el control glucémico intensivo es un tratamiento efectivo para reducir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes. Las guías actuales recomiendan que las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) sean de 7% o menos. Sin embargo, los resultados de algunos estudios clínicos mayores, con asignación al azar, cuestionan las ventajas de este tratamiento.

Objetivo: describir si las concentraciones de HbA_{1c} <6.5% o >8.0% se asocian con mayor porcentaje de mortalidad en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Material y método: estudio retrospectivo efectuado mediante la revisión de 428 expedientes de pacientes adultos hospitalizados, con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de marzo de 2011. Se recabaron diagnósticos de ingreso y egreso, edad, sexo, tabaquismo, comorbilidades, estudios de laboratorio (glucosa, BUN, creatinina, HbA_{1c}, perfil de lípidos y microalbuminuria) y tratamiento. En caso de defunción se documentó su causa. Para el análisis estadístico los pacientes se dividieron según la mortalidad, los que sobrevivieron (n=340) y los que fallecieron (n=88). Los grupos se compararon con t de Student para muestras independientes y χ^2 , la significación estadística se consideró con $p < 0.05$.

Resultados: las cifras de HbA_{1c} fueron similares en el grupo que sobrevivió y en el de los que fallecieron. El porcentaje de pacientes con HbA_{1c} $\leq 6.5\%$ fue similar. La mortalidad no fue mayor cuando las cifras de HbA_{1c} fueron $\leq 6.5\%$ o mayores $\geq 8.0\%$, con respecto a los pacientes con concentraciones entre 6.6 y 7.9%. Sin embargo, 56.8% de los fallecidos tenía HbA_{1c} $\geq 8.0\%$ comparados con 43.2% de los que sobrevivieron, $p = 0.026$.

Conclusiones: no hubo mayor mortalidad en los pacientes con HbA_{1c} $\leq 6.5\%$. Las concentraciones de HbA_{1c} $\geq 8.0\%$ se asociaron con mayor porcentaje de mortalidad en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: hemoglobina glucosilada, HbA_{1c}, complicaciones de la diabetes.

ABSTRACT

Background: Intensive glycaemic control has been suggested as an effective treatment to reduce cardiovascular complications in people with diabetes. Current guidelines recommend a target glycated haemoglobin level (HbA_{1c}) of 7% or less. The results of major randomised clinical trials on the benefits of such treatment are controversial. Reports of potentially raised mortality rates associated with intensive glycaemic control in type 2 diabetes, specifically does relating to the optimum target for HbA_{1c}.

Objective: To describe if levels of HbA_{1c} <6.5% or >8.0% were associated with an increased mortality in hospitalized type 2 diabetic patients in "Dr. Manuel Gea González" General Hospital.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the clinical data of 428 patients with type 2 diabetes during the periods between January 1st 2006 to March 31st 2011. For the statistical analysis we divided the patients into a survival group (n=340) and a non-survival group (n=88), both groups were compared using student t test for independent samples and χ^2 test, statistical significance was considered to be $p < 0.05$.

Results: The levels of HbA_{1c} were similar in the survival group and the non-survival group and the percentage of patients with HbA_{1c} <6.5% were also similar. The mortality was no greater when the levels of HbA_{1c} were <6.5% or higher >8.0% compared to does with levels between 6.6 and 7.9%. However 56.8% of the non-survival group had a HbA_{1c} level $\geq 8.0\%$ compared to 43.2% of those who survived, $p = 0.026$.

Conclusions: There was no increased mortality in patients with HbA_{1c} levels <6.5%. The HbA_{1c} levels $\geq 8.0\%$ were associated with an increase mortality in hospitalized patients with type 2 diabetes.

Key words: Glycated haemoglobin, HbA_{1c}, diabetes complications.

El objetivo principal del tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus es prevenir o retrasar las complicaciones micro y macrovasculares mediante la reversión de los valores de glucemia, tensión arterial y lípidos que los lleva a la normalidad.¹ La principal meta del control glucémico es regresar los valores de hemoglobina glucosilada a la normalidad.¹⁻⁴ El buen control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 se asocia con reducción, a largo plazo, de las complicaciones microvasculares, como las observadas en los estudios DCCT y UKPDS.²⁻⁴ En la actualidad, la ADA considera que los pacientes con diabetes mellitus tienen buen control glucémico si su HbA_{1c} es <7.0%.¹

Autores de los estudios ADVANCE y ACCORD investigaron la asociación de los efectos del control glucémico estricto en las complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con mal control glucémico previo y enfermedades micro y macrovasculares.^{5,6} Los dos estudios fallaron en demostrar que el control glucémico estricto se asocia con disminución del riesgo cardiovascular.^{5,6} Por lo que se refiere al estudio ACCORD, el tratamiento intensivo para conseguir que la HbA_{1c} sea de 6.0%, se asoció con incremento en la mortalidad y no redujo los eventos cardiovasculares mayores; debido a esta relación el estudio se discontinuó luego de 3.5 años de seguimiento.⁶

Existen reportes de un potencial aumento en la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico estricto, sobre todo el vinculado con una meta óptima de HbA_{1c}. Los investigadores sugieren que el control estricto de la glucosa contribuye al aumento de la

hipoglucemia, que incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos.⁷

Currie y sus colaboradores demostraron, en una cohorte retrospectiva, que las concentraciones bajas y altas de HbA_{1c} se asociaron con aumento en la mortalidad para cualquier causa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Concluyeron la necesidad de realizar estudios prospectivos para confirmar esta asociación y, en caso de encontrarla, revisar las guías actuales del tratamiento de la diabetes para incluir un mínimo de HbA_{1c}.⁷

La asociación de aumento en la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y concentraciones bajas o altas de HbA_{1c} llevó a varios investigadores a cuestionarse las recomendaciones actuales para el control glucémico.

Por lo anterior, es necesario saber si los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados en el Hospital General Dr. Manuel Gea González tienen mayor riesgo de muerte con concentraciones menores 6.5% o mayores de 8.0% de HbA_{1c}.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado mediante la revisión de 428 expedientes de pacientes adultos hospitalizados, con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de marzo de 2011. Se excluyeron todos los expedientes carentes de datos de interés para el estudio o que no fueran valorables.

Se recabaron diagnósticos de ingreso y egreso, edad, sexo, tabaquismo, comorbilidades (hipertensión y dislipidemia), laboratorios (glucosa, BUN, creatinina, HbA_{1c}, perfil de lípidos y microalbuminuria), complicaciones microvasculares o macrovasculares, hipoglucemias y tratamiento. En caso de defunción se documentaron las causas de la misma.

El tabaquismo se consideró positivo a partir del consumo de 1 cigarrillo al día. La hipertensión arterial se definió como la presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o si tomaba medicamentos antihipertensivos (IECA, ARA II, β bloqueadores, α bloqueadores, calcio antagonistas o tiazidas). La dislipidemia se definió como un colesterol total > 200 mg/dL, LDL > 100 mg/dL, triglicéridos > 150 mg/dL o HDL < 40 mg/dL o si tomaba medicamentos hipolipemiantes (estatinas, fibratos, inhibidores selectivos de la absorción del colesterol, niacina).

¹ División de Medicina Interna.

² Clínica de Obesidad.

Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Correspondencia: Dr. Juan Andrés Méndez García. División de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, colonia Sección XVI. Correo electrónico: drjuanandresmendez@yahoo.com.mx
Recibido: 22 de octubre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Méndez-García JA, Romero-Robles LA, Tenorio-Aguirre EK, Santa Cruz NM, Torres-Tamayo M, Zacarías-Castillo R. Concentraciones de HbA_{1c} como factor de riesgo de muerte en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2. *Med Int Mex* 2013;29:142-147.

www.nietoeditores.com.mx

Se consideró que el paciente tenía una complicación microvascular si había documentación en los expedientes de retinopatía (no proliferativa, proliferativa o edema macular), neuropatía (periférica o autonómica) o nefropatía (insuficiencia renal crónica [según los estadios de KDOQI] o microalbuminuria [30-300 mg/24 h] o macrolalbuminuria [>300 mgs/24 h]).

Con respecto a las complicaciones macrovasculares se definieron como la documentación en los expedientes de infarto de miocardio, angina de origen cardiaco, revascularización coronaria, enfermedad arterial periférica o evento vascular cerebral).

Se definió hipoglucemia a la concentración de glucosa <70 mg/dL y neuroglucopenia al episodio de hipoglucemia con deterioro del estado de alerta o necesidad de administración de glucosa por vía parenteral.

El objetivo primario fue describir si las concentraciones de HbA_{1c} $<6.5\%$ o $>8.0\%$ se asociaban con mayor porcentaje de mortalidad en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Para el análisis estadístico los pacientes se dividieron según mortalidad, los que sobrevivieron ($n=340$) y los que fallecieron ($n=88$), los grupos fueron comparados con t de Student para muestras independientes y χ^2 . Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 19.0.

RESULTADOS

Se revisaron 428 expedientes de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González entre enero de 2006 y el 31 de marzo de 2011. Del total de pacientes 235 (55%) eran mujeres y 193 (45%) hombres, la edad media fue de 57.9 ± 15.7 años. El 91% de los pacientes tenía nivel socioeconómico bajo, mientras que 9% correspondieron a nivel socioeconómico medio o alto.

Del total de expedientes revisados, 88 (20%) correspondieron a pacientes que fallecieron, por lo que se dividieron a los pacientes en dos grupos, un grupo de supervivencia ($n=340$) y un grupo de mortalidad ($n=88$).

Al comparar los grupos no se encontraron diferencias significativas en edad (57.2 ± 15.0 vs 60.8 ± 18.1 , $p=0.058$), IMC (28.3 ± 5.3 vs 26.9 ± 5.05 , $p=0.45$), PAS (119.8 ± 19.8 vs 120.1 ± 19.6 , $p=0.84$) y PAD ($71.0 \pm$

10.4 vs 72.2 ± 11.3 , $p=0.055$). El tiempo con diagnóstico de diabetes fue mayor en el grupo de mortalidad 12.7 ± 8.56 años vs 9.97 ± 7.43 años del grupo de supervivencia, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.006$). El tiempo de diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad vascular cerebral, no mostraron diferencias. El tiempo de diagnóstico de dislipidemia fue mayor para el grupo de supervivencia que para el grupo de mortalidad (1.89 ± 0.12 vs 0.82 ± 1.45 , $p=0.0001$). En un análisis complementario, los pacientes fueron divididos por grupos etarios y categoría de IMC. El 56.8% de los pacientes fallecidos tenía sobrepeso u obesidad. La mayor mortalidad se encontró en el grupo de 40-64 años. Las principales comorbilidades reportadas fueron: tabaquismo (34.4 vs 46.6% , $p=0.02$), hipertensión (56.5 vs 60.2% , $p=0.30$) y dislipidemia (83.8 vs 79.5% , $p=0.21$) en los grupos de supervivencia y mortalidad, respectivamente (Cuadros 1 y 2).

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes diabéticos, según mortalidad

Variable	Supervivencia ($n=340$)	Muerte ($n=88$)	p
Edad (años)	57.25 ± 15.02	60.80 ± 18.13	0.058
IMC (kg/m ²)	28.35 ± 5.33	26.93 ± 5.05	0.456
Presión arterial (mmHg)			
Sistólica	119.82 ± 19.89	120.11 ± 19.68	0.846
Diastólica	71.05 ± 10.47	72.27 ± 11.31	0.055
Tiempo de diagnóstico (años)			
Diabetes	9.97 ± 7.43	12.76 ± 8.56	0.006
Hipertensión	4.98 ± 7.34	4.15 ± 6.34	0.290
Dislipidemia	1.89 ± 0.12	0.82 ± 1.45	0.0001
RD	0.49 ± 1.48	0.18 ± 1.11	0.033
ND	0.34 ± 1.22	0.63 ± 1.65	0.127
NefD	0.98 ± 1.51	0.87 ± 1.65	0.559
EAC	0.14 ± 0.95	0.23 ± 0.96	0.440
EAP	0.24 ± 1.09	0.44 ± 1.08	0.123
PD	0.19 ± 1.03	0.45 ± 1.09	0.051
EVC	0.13 ± 1.33	0.08 ± 0.57	0.560

Los resultados se expresan como medias $\pm$ desviación estándar. El valor de p se calculó con t de Student para muestras independientes. IMC= índice de masa corporal; RD= retinopatía diabética; ND= neuropatía diabética; NefD= nefropatía diabética; EAC= enfermedad arterial coronaria; EAP= enfermedad arterial periférica; EVC= enfermedad vascular cerebral.

Cuadro 2. Características clínicas de pacientes diabéticos, según mortalidad

Variable n	Supervivencia (n=340)	Muerte (n=88)	p
Mujeres	192 (56.5)	43 (48.9)	0.124
Grupo etario (años)			
<40	39 (11.5)	10 (11.4)	0.099
40-64	196 (57.6)	42 (47.7)	
65-85	99 (29.1)	31 (35.2)	
>85	6 (1.8)	5 (5.7)	
Nivel SE			0.504
Bajo	310 (91.2)	81 (92.1)	
Medio	28 (8.2)	7 (7.9)	
Alto	2 (0.6)	0 (0)	
Categoría de IMC (kg/m ²)			0.032
<18.4	1 (0.3)	2 (2.3)	
18.5-24.99	102 (30.0)	36 (40.9)	
25-29.99	119 (35.0)	30 (34.1)	
30-34.99	80 (23.5)	11 (12.5)	
>35	38 (11.2)	9 (10.2)	
Tabaquismo	117 (34.4)	41 (46.6)	0.024
Hipertensión	192 (56.5)	53 (60.2)	0.305
Dislipidemia	285 (83.8)	70 (79.5)	0.212

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes. SE= socio-económico; IMC= índice de masa corporal.

Las concentraciones de glucosa y HbA_{1c} no mostraron diferencias significativas al comparar ambos grupos; sin embargo, ambas variables se encontraban discretamente más elevadas (glucosa 137.1 ± 59.8 mg/dL vs 158 ± 105.3 mg/dL, $p=0.072$; HbA_{1c} $8.8 \pm 7.2\%$ vs $9.1 \pm 3.0\%$, $p=0.557$) en los pacientes que fallecieron. Las concentraciones de CT (141.7 ± 52.5 vs 181.9 ± 50.7 , $p=0.0001$), TG (140.5 ± 69.1 vs 185.0 ± 147.2 , $p=0.0001$), HDL-C (34.04 ± 18.14 vs 40.59 ± 14.33 , $p=0.002$) y LDL-C (79.31 ± 36.04 vs 105.72 ± 38.54 , $p=0.0001$) fueron significativamente menores en los que fallecieron al compararlos con quienes supervivieron. En el grupo de mortalidad las concentraciones de creatinina fueron mayores (1.56 ± 1.36 vs 0.95 ± 1.04 , $p=0.001$) y la depuración de creatinina fue menor (75.1 ± 56.4 vs 100.3 ± 47.6 , $p=0.0001$), al compararlos con el grupo de supervivencia. Los valores de albuminuria fueron similares entre ambos grupos (Cuadro 3).

Puesto que el objetivo de este estudio era demostrar mayor mortalidad en los diabéticos con concentraciones de HbA_{1c} $\leq 6.5\%$ que revelan un estricto control y en los que tuvieron cifras de HbA_{1c} $\geq 8.0\%$ que traducen mal control, la variable se dividió según estos puntos de corte.

Cuadro 3. Características de laboratorio de pacientes diabéticos, según mortalidad

Variable	Supervivencia (n=340)	Muerte (n=88)	P
Glucosa (mg/dL)	137.1 ± 59.8	158.4 ± 105.3	0.072
HbA _{1c} (%)	8.8 ± 7.2	9.1 ± 3.0	0.557
CT (mg/dL)	181.9 ± 50.7	141.7 ± 52.5	0.0001
TG (mg/dL)	185.0 ± 147.2	140.5 ± 69.1	0.0001
HDL-C (mg/dL)	40.5 ± 14.3	34.0 ± 18.1	0.002
LDL-C (mg/dL)	105.7 ± 38.5	79.3 ± 36.0	0.0001
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 1.0	1.5 ± 1.3	0.001
Dep. Cr (ml/min)	100.3 ± 47.6	75.1 ± 56.4	0.0001
Albuminuria (mg/24 h)	279.6 ± 1172.9	563.5 ± 1405.3	0.084

Los resultados se expresan como medias $\pm$ desviaciones estándar. El valor de p se calculó con t de Student para muestras independientes. HbA_{1c} = hemoglobina glucosilada; CT= colesterol total; TG= triglicéridos; HDL-C=colesterol de alta densidad; LDL-C= colesterol de baja densidad; Dep. Cr= depuración de creatinina.

No se encontraron diferencias significativas en el grupo de mortalidad al comprar los diferentes estratos de HbA_{1c}. Se realizó otro análisis para comparar la mortalidad al dividir a los grupos por cuartiles de HbA_{1c}, en donde tampoco se observaron diferencias significativas (Cuadro 4). Sin embargo, se observó que el 56.8% de quienes fallecieron tenían descontrol de la glucosa con HbA_{1c} $\geq 8.0\%$ y al dividir al grupo de mortalidad en los que tuvieron HbA_{1c} $< 8.0\%$ y $\geq 8.0\%$ se encontraron diferencias significativas (43.2% vs 56.8% , $p=0.026$).

Las frecuencias de hipoglucemia y neuroglucopenia fueron documentadas más frecuentemente en el grupo de mortalidad, con significado estadístico (Cuadro 5).

El tratamiento más frecuente, como monoterapia o terapia combinada para hipertensión, fue con IECA 145 (43%) en el grupo de supervivencia y 40 (46%) en el grupo de mortalidad, seguido de los calcio antagonistas y los beta bloqueadores. Los hipolipemiantes más utilizados en monoterapia o en terapia combinada fueron las estatinas: 156 (46%) en el grupo de supervivencia y 14 (16%) en el grupo de mortalidad, seguido de los fibratos. Con respecto a la diabetes, el tratamiento farmacológico más utilizado en monoterapia o combinación fue la metformina: 204 (60%) en el grupo de supervivencia y 36 (41%) en el grupo de mortalidad, seguido por insulina: 180 (53%) en el grupo de supervivencia y 47 (53%) en el de mortalidad.

Las principales causas de muerte de nuestra población fueron las enfermedades infecciosas (35%), enfermedad

arterial periférica (23%) y enfermedad arterial coronaria (15%). (Cuadro 6)

Cuadro 4. Concentraciones de HbA_{1c} de pacientes diabéticos, según mortalidad

Variable	Supervivencia (n=340)	Muerte (n=88)	P
Concentraciones de HbA _{1c} (%)			0.097
≤ 6.5	92 (27.1)	21 (23.9)	
6.51-7.99	96 (28.3)	17 (19.3)	
≥ 8.01	151 (44.5)	50 (56.8)	
Cuartiles HbA _{1c} (%)			0.223
< 6.5	92 (27.1)	21 (23.9)	
6.51-7.70	89 (26.3)	16 (18.2)	
7.71-10.10	82 (24.2)	24 (27.3)	
>10.11	76 (22.4)	27 (30.7)	

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes. HbA_{1c} = hemoglobina glucosilada.

Cuadro 5. Episodios de hipoglucemia y neuroglucopenia, según mortalidad

Variable n	Supervivencia (n=340)%	Muerte (n=88)%	p
Hipoglucemia	74 (21.8)	28 (31.8)	0.036
Neuroglucopenia	5 (1.5)	8 (9.1)	0.001

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes.

Cuadro 6. Frecuencia de las diferentes causas de muerte

Variable	n=88 (%)
Infección	31 (35.2)
EAP	20 (22.7)
EAC	13 (14.8)
IRC	7 (8.0)
EVC	6 (6.8)
Hipoglucemia	5 (5.7)
Causa desconocida	4 (4.5)
Cáncer	1 (1.1)
Otras causas	1 (1.1)

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes. EAP= enfermedad arterial periférica; EAC= enfermedad arterial coronaria; IRC= insuficiencia renal crónica; EVC= enfermedad vascular cerebral.

DISCUSIÓN

El control glucémico intensivo es un tratamiento efectivo para reducir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes. Las guías actuales recomiendan que la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) sea de 7% o menos. Sin embargo, los resultados de algunos estudios clínicos mayores aleatorizados cuestionan las ventajas de este tratamiento.⁸

Uno de ellos es el estudio ACCORD, en donde un régimen intensivo de disminución de la glucosa fue asociado con incremento de la mortalidad (HR 1.22, IC 95% 1.01 A 1.46, p=0.04).⁶ Este estudio se realizó en una población con dos o más factores de riesgo. Un metanálisis reciente de 13 ensayos clínicos controlados aleatorizados, mostró que no hay beneficio de un tratamiento intensivo de reducción de la glucosa en la mortalidad por todas las causas (RR 1.04, IC 95% 0.91 a 1.19) o muerte por causas cardiovasculares (RR 1.11, IC 95% 0.86 a 1.43) en adultos con diabetes mellitus tipo 2.⁸ Más aún, el incremento de 19% en todas las causas de mortalidad y 43% en muerte por causas cardiovasculares, no puede ser descartado.⁸ Un estudio de cohorte retrospectiva reciente reportó un aumento significativo en la mortalidad por todas las causas, en diabéticos con menores concentraciones de HbA_{1c} (6.4%, HR 1.52, IC 95% 1.32 a 1.76) y en las más altas (10.5%, HR 1.79, IC 95% 1.56 A 2.06).⁷

En este estudio no se encontró mayor porcentaje de mortalidad en los diabéticos con concentraciones de HbA_{1c} ≤ 6.5% o ≥ 8.0%, con respecto a los diabéticos con concentraciones de HbA_{1c} entre 6.6 y 7.9%. El 56.8% de los fallecidos tuvo un significativo mayor descontrol glucémico (HbA_{1c} ≥ 8.0%).

Estos hallazgos concuerdan con los del estudio UKPDS que reportó disminución de la mortalidad de 10% (-11 a 27, p=0.34) para muerte relacionada con diabetes y de 6% (-10 a 20, p=0.44) para cualquier causa de muerte, en pacientes diabéticos tipo 2 que tuvieron un tratamiento intensificado para el control de la glucosa. El diseño de este estudio fue de ensayo clínico controlado aleatorizado.³

Los resultados de este estudio difieren de los reportados por Currie y colaboradores, quienes en una cohorte retrospectiva de 27,965 pacientes demostraron que las concentraciones bajas o altas de HbA_{1c} se asociaban con incremento en todas las causas de mortalidad y eventos cardiovasculares.⁷ Estas diferencias pueden deberse al tipo

de diseño utilizado en este estudio, al tipo de población o a la potencia estadística, determinado por el gran número de sujetos estudiados por Currie y colaboradores.

El estudio ADVANCE, realizado para valorar el efecto del control tensional y glucémico intensivos (HbA_{1c} <7.5%) en las complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con regímenes de hipoglucemiantes orales, se reportó que el control glucémico estricto no se asoció con incremento en la mortalidad.⁵

En el estudio ACCORD, los resultados mostraron que los pacientes con enfermedad cardiovascular o con al menos dos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular o aterosclerosis severa y HbA_{1c} de 7.5% que permanecieron en estricto control glucémico intensivo (HbA_{1c} <6.0% vs 7.0-7.9%) tuvieron mortalidad aumentada (HR 1.22, 95% CI 1.01-1.46).⁶

La disminución de la supervivencia en pacientes con concentraciones bajas de HbA_{1c} puede relacionarse con episodios de hipoglucemia, que es una complicación común del control intensivo de la glucosa. En el estudio ACCORD la mortalidad fue tres veces mayor en los pacientes de ambos grupos con episodios de hipoglucemia severa en comparación con los que no los tuvieron.⁶ Asimismo en el estudio VADT, más de un episodio de hipoglucemia severa se asoció con aumento de 88% en el riesgo relativo de muerte súbita.⁹ La hipoglucemia se asocia con varias secuelas que pueden aumentar la mortalidad. Existe una asociación entre la hipoglucemia y las manifestaciones adrenérgicas e hipocalémicas y el inicio de arritmias cardíacas en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida. La hipoglucemia también puede contribuir a variabilidades de la glucosa y aumentar el estrés oxidativo y la inflamación vascular, lo que predispone a la disfunción vascular e inestabilidad de la placa en pacientes con aterosclerosis.⁷ Aunque en el estudio aquí realizado no se demostró mayor mortalidad entre los pacientes con HbA_{1c} <6.5%, los episodios de

hipoglucemia y neuroglucopenia sí fueron más frecuentes en el grupo de mortalidad.

CONCLUSIONES

En los pacientes con HbA_{1c} ≤ 6.5% no hubo mayor mortalidad. Las concentraciones de HbA_{1c} ≥ 8.0% se asociaron con mayor porcentaje de mortalidad en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1):S11-61.
2. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
3. 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.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
5. 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.
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose-lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
7. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-489.
8. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.

Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en el primer nivel de atención

María Nelly Ávila-Saldivar¹

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad renal crónica es la disminución de la función renal, expresada por una TFG menor de 60 mL/ min/1.73 m² SC, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal.

Objetivo: determinar la importancia de la prevención y diagnóstico de la enfermedad renal crónica temprana para mejorar la calidad asistencial de los pacientes con enfermedad crónica degenerativa atendidos en el primer nivel de atención.

Material y métodos: estudio retrospectivo, observacional y analítico efectuado en un grupo de pacientes (n = 64) con enfermedades crónicas a quienes se realizó una serie de estudios necesarios para evaluar su estado general y para determinar y clasificar la filtración glomerular.

Resultados: el 43.75% de los pacientes de la muestra sólo padecían diabetes mellitus tipo 2, 30.06% eran hipertensos, y sólo 3.12% resultaron con proteinuria de importancia. Después de calcular la tasa de filtración glomerular se determinó que 45% de la muestra estaban dentro del estadio 2, de acuerdo con la clasificación de la K/DOQI y 31% en estadio 1, con sólo 2% del total en estadios terminales de la enfermedad.

Conclusión: no hay que olvidar la importancia de este padecimiento porque este proceso patológico es una causa importante de muerte, tampoco la discapacidad severa de nuestros pacientes. Es necesario tener en cuenta el papel que juega el primer nivel de atención en el tratamiento.

Palabras clave: insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, filtración glomerular.

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease is defined as a decrease in renal function, expressed by a GFR <60 mL/ min/1.73m² SC, shown directly by histological changes on renal biopsy or indirectly by markers of kidney damage.

Objective: To determine the importance of prevention and diagnosis of early chronic kidney disease to improve quality of care for patients with chronic degenerative diseases in primary care.

Material and methods: We studied a sample of n = 64 to which they made a series of studies necessary to evaluate overall condition as well as identification and classification of glomerular filtration.

Results: Of the total sample 43.75% of the sample were counted only patients with diabetes mellitus type 2, was 30.06% of hypertensive patients, only the 3.12% resulted in significant proteinuria. Once we calculated the rate glomerular filtration rate was determined that 45% of the sample are within the stage 2 according to the classification given by the K/DOQI and that 31% stage 1 having only 2% of total in terminal stages of the disease.

Conclusion: We must not forget the importance of this disease because this disease process is a major cause of death and severe disability especially in our patients, taking into account the role played by the primary care treatment.

Key words: chronic renal failure, diabetes mellitus, glomerular filtration.

¹ Médica general, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. México DF.

Correspondencia: Dra. María Nelly Ávila Saldivar. Vicente Guerrero 6, colonia Lomas de San Lorenzo, Iztapalapa, DF, México. Correo electrónico: mnas_18@hotmail.com
Recibido: 4 de diciembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Ávila-Saldivar MN. Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en el primer nivel de atención. Med Int Mex 2013;29:148-153.

www.nietoeditores.com.mx

En el año 2002, la National Kidney Foundation, en las guías K/DOQI, definió a la enfermedad renal crónica como la disminución de la función renal expresada por una TFG menor de 60 mL/ min/1.73 m² SC o como daño renal durante más de tres meses, manifestada en forma directa por alteraciones histológicas en la biopsia renal o en forma indirecta por marcadores de daño renal.¹⁻⁴ Esto implica una incapacidad renal para realizar las funciones depuración

y excretoras de residuos nitrogenados tóxicos, la regulación de equilibrio hidroelectrolítico y la regulación ácido básica.¹

Etiología y factores de riesgo

La enfermedad renal crónica se ha transformado en un problema médico y de salud pública que ha adquirido proporciones epidémicas. De acuerdo con los datos de la Encuesta Nacional de Salud, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, respectivamente, son causas importantes de enfermedad renal, aunque también hay otros factores de riesgo, entre los que destacan los de susceptibilidad, como: edad, historia familiar, raza, bajo nivel educativo y económico, así como los factores indicadores, precursores de la enfermedad. Los de mayor importancia son los susceptibles de prevención, como las enfermedades crónicas, sistémicas y por toxicidad por fármacos.^{1,5,6}

Estadios evolutivos

La enfermedad renal crónica es progresiva y sigue un patrón constante que depende de su etiología y del propio paciente.^{1,3,5}

Estadio 1: pacientes con diabetes y microalbuminuria con una TFG normal.

Estadio 2: se establece por el daño renal asociado con la ligera disminución de la tasa de filtración glomerular entre 89 y 60 mL/min/1.73 m². Por lo general, el paciente no tiene síntomas y el diagnóstico se establece de manera incidental.

Estadio 3: es la disminución moderada de la TFG entre 30 y 59 mL/min/1.73 m². El estadio 3 se divide en dos etapas. La etapa temprana 3a es la de pacientes con TFG entre 59 y 45 mL/min/1.73 m² y la etapa tardía 3b con TFG entre 44 y 30 mL/min/1.73 m². Cuando la función renal disminuye, en el torrente sanguíneo se acumulan sustancias tóxicas que ocasionan uremia. Lo común es que los pacientes tengan síntomas y complicaciones típicas originadas por la hipertensión, anemia y alteraciones del metabolismo óseo.

Estadio 4 se refiere al daño renal avanzado con disminución grave de la TFG entre 15 y 30 mL/min/1.73 m². Pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Estadio 5 o insuficiencia renal crónica terminal, la TFG cae por debajo de 15 mL/min/1.73 m². En este estadio se requiere tratamiento sustitutivo.

Marcadores de daño renal

La identificación del paciente con enfermedad renal crónica permite intervenciones tempranas para evitar la progresión renal y prevenir complicaciones cardiovasculares. Para esto existen diversas fórmulas para determinar la tasa de filtración glomerular; la fórmula de Cockcroft-Gault es la más utilizada y la de más fácil acceso para clasificar a la enfermedad renal crónica.

$$\text{Aclaramiento creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (en kilogramos)}}{72 \times \text{creatinina en plasma (en mg/dL)}} \times 0.85 \text{ si es mujer}$$

De acuerdo con los marcadores de daño renal, la proteinuria ha demostrado ser un factor de evolución de la enfermedad renal debido a su gran accesibilidad; además de ser un marcador más sensible de daño endotelial y reflejar anormalidades potencialmente reversibles iniciadas por la hiperfiltración glomerular.^{4,8} Por esto la cuantificación de la excreción urinaria de albúmina se cataloga como el mayor y más importante marcador de daño renal. Su incremento en la excreción es la manifestación más temprana de enfermedad renal crónica secundaria a diabetes u otras enfermedades glomerulares y nefroesclerosis hipertensiva.

Sin embargo, es importante que también pueda establecerse como marcador renal a los estudios de imagen porque, de esta manera, pueden identificarse las alteraciones anatómicas. Entre éstas está la segunda causante de enfermedad renal, sin dejar atrás las alteraciones conjuntas que puedan aparecer en los estudios hematológicos y bioquímicos para la determinación de creatinina.³

Marco epidemiológico

La enfermedad renal crónica es la resultante de diversas enfermedades crónico-degenerativas, fenómeno que ocurre de manera similar en todo el mundo y que, si no se trata conduce lamentablemente a la muerte. Se considera una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, por los altos costos de inversión, la detección tardía y altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución. En México, como en la mayor parte del mundo, se ha demostrado un incremento imponente en la prevalencia e incidencia de la enfermedad renal crónica. En la actualidad se considera una pandemia que

afecta, aproximadamente, al 10% de la población adulta en diferentes partes del mundo.⁹

Sin que existan cifras establecidas de incidencia neta de esta enfermedad, de acuerdo con las últimas estadísticas establecidas por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se estima una incidencia de pacientes con enfermedad renal crónica de 377 casos por millón de habitantes y prevalencia de 1,142. En la actualidad existen alrededor de 52,000 pacientes en terapias sustitutivas, de los que 80% se atienden en esta institución.^{10,11} Se registró un incremento de 92 pacientes por millón de habitantes (ppmh) en 1999 a 400 ppmh en el año 2008.

La diabetes mellitus ocupa el primer lugar entre las causas de enfermedad renal crónica en México. De acuerdo con diversos estudios, en el año 2009 el daño renal ocupó en el IMSS el tercer lugar en el gasto por padecimientos, con una inversión de 4,712 millones de pesos en tan sólo 4% de los derechohabientes, lo que representa un incremento de 27% con respecto al 2005. La Secretaría de Salud informó, en 2009, que sólo 22% de los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal en realidad la reciben, lo que tiene un costo anual estimado de 7,550 millones y que quizá ascenderá a 33,000 millones de pesos si se atendiera al 100% de los pacientes que lo requieren.⁹ Para el año 2012, de acuerdo con lo establecido por el Foro de Alto Nivel sobre Estrategias y Prevención de la Diabetes en México, al incrementar en 60% el gasto en prevención de complicaciones podrían ahorrarse 100,000 millones de pesos en el año 2050.

La prevención de las complicaciones de la diabetes es la clave para disminuir la repercusión económica que esta enfermedad representa para los mexicanos, que llega a absorber, incluso, 18% del presupuesto asignado al Sistema de Salud.¹² El Instituto Mexicano del Seguro Social propone incrementar la inversión en control efectivo de la diabetes en por lo menos 60%, medida que, según las proyecciones para el año 2050, puede representar un ahorro para el país incluso de 100,000 millones de pesos. Debido a que según datos proporcionados por el Instituto Nacional de Salud Pública, el costo destinado a cada paciente para prevenir complicaciones de la diabetes asciende a alrededor de 10 mil pesos anuales para el IMSS, y casi nueve mil pesos para el ISSSTE y los hospitales de la Secretaría de Salud.¹²

Tratamiento en el primer nivel

El tratamiento integral de pacientes con enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención es un problema complejo debido a que en la mayoría de las ocasiones se carece de sistematización en la detección y tratamiento del paciente con alto riesgo de daño renal, independientemente de que debemos tomar en cuenta que la población de mayor vulnerabilidad son pacientes diabéticos e hipertensos.⁹ Entre los objetivos del primer nivel de atención estará el seguimiento estricto de cada uno de los pacientes, contar con un mínimo de pruebas para la valoración completa de la función renal, aplicar medidas de nefroprotección y cardioprotección de manera oportuna, disminuir la prescripción indiscriminada de antiinflamatorios no esteroides, aminoglucósidos u otros nefrotóxicos, y seguimiento por un equipo multidisciplinario de acuerdo con las necesidades de cada paciente.⁹

Se inicia con la modificación de los hábitos dietéticos, resaltando la importancia de mantener el control adecuado del aporte calórico, una limitación estricta proteica y restricción de sodio y potasio en la dieta. Estas medidas ayudarán, además, a llevar un adecuado control del peso y retardo de los trastornos lipídicos y electrolíticos.⁹ Si se trata de pacientes diabéticos deberá tenerse un control estricto de la glucemia, manteniendo la hemoglobina glucosilada menor o igual a 7%.

El tratamiento de la anemia debe ser lo más temprano posible, con suplementos de hierro o inicio puntual de eritropoyetina en pacientes con hemoglobina menor de 9 mg/dL.⁹ También debe hacerse prevención de la hiperfiltración con IECA o antagonistas de ARAII a dosis bajas, esto independientemente de la presión arterial prevaleciente. De acuerdo con la American Heart Association uno de los objetivos más importantes es lograr el control estricto de la presión arterial con hipotensores de efecto positivo en la hiperfiltración. De acuerdo con diversos estudios, como la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) se recomienda la reducción de las cifras de presión arterial en pacientes con enfermedad renal y proteinuria a niveles $\leq 130/80$ mmHg e, incluso, $\leq 125/75$ mmHg con proteinuria mayor de 1 g/24 horas. Está demostrado que la indicación de fármacos IECA o de ARAII ofrece, quizá, una ventaja adicional a la del efecto antihipertensivo; mejoran el pronóstico de la enfermedad renal.^{13,14} Así, reducir la presión arterial ayuda a frenar la evolución de la enfermedad renal y a disminuir los eventos vasculares secundarios.^{13,14}

El objetivo de este ensayo es determinar la importancia de la prevención y el diagnóstico de la enfermedad renal crónica temprana para mejorar, en el primer nivel de atención, la calidad asistencial de los pacientes con enfermedades crónicas degenerativas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y analítico efectuado en un grupo de pacientes ($n=64$) con enfermedades crónicas de un total de 90 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de cualquier sexo y edad, con enfermedad crónica degenerativa y control mensual de enfermedades crónicas. Se excluyeron los que no contaban con un control mensual de enfermedades crónicas y los que estaban en tratamiento para enfermedades crónicas en otra institución de salud o medio privado. Se eliminaron los pacientes con alguna enfermedad crónica degenerativa pero sin los estudios necesarios para determinar la filtración glomerular.

A los pacientes incluidos se les realizó la serie de estudios necesarios para evaluar su estado general: química sanguínea de cinco elementos con el propósito de calcular la depuración de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault para poder clasificar, posteriormente, según el valor obtenido de filtración glomerular, biometría hemática para observar cuáles eran los valores de hemoglobina con los que contaba la muestra y examen general de orina para rectificación de datos relacionados con el sedimento urinario. Se cuantificó la hemoglobina glucosilada en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. En cada control mensual se determinaron las concentraciones de glucosa capilar, colesterol y triglicéridos, con un equipo Accutrend y Accu-check, respectivamente. En cada consulta se obtuvo la somatometría completa para determinar el IMC con ayuda de la fórmula: $\text{peso}/\text{talla}^2$ y se clasificó de acuerdo con las tablas establecidas por la OMS para IMC. Se midió la circunferencia de la cintura con ayuda de una cinta métrica y se establecieron los puntos anatómicos. También se midió la presión arterial con un esfigmomanómetro de aire y los resultados obtenidos se clasificaron de acuerdo con lo señalado en el JNC7.

Cada mes se determinó la microalbuminuria con tira detectora (Micral-tes) y tira de uroanálisis (Combur¹⁰ test UX). Por lo que se refiere al tratamiento, se estableció como fármaco al que tenía antigüedad mayor de seis

meses debido a que en algunos casos se realizó ajuste. Para determinar los factores de riesgo renal se renovaron las historias clínicas y la información obtenida se tabuló en hojas de Excel, para realizar cálculos y obtener los porcentajes establecidos.

RESULTADOS

Se estudiaron 64 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; del total de la muestra 77% eran de género femenino y 23% del masculino. De acuerdo con las enfermedades crónicas motivo del tratamiento, 44% de la muestra eran pacientes sólo diabéticos tipo 2; 30% eran hipertensos y 17% hipertensos-diabéticos (Figura 1). Estos porcentajes ponen de manifiesto la importancia de la diabetes mellitus, que es la primera causa de nefropatías. En relación con los factores de riesgo renal se encontró que ocho de los pacientes tenían tabaquismo positivo, todos del género masculino. Con el cálculo del índice de masa corporal se obtuvo un predominio, por el sobrepeso, en 28 pacientes y 20 con obesidad. El resto de la muestra estaba dentro de los límites establecidos por la OMS para peso normal. Así, se consideró un factor de riesgo debido a que los pacientes obesos se relacionaron con padecimientos como la diabetes mellitus e hipertensión arterial, padecimientos que favorecen el síndrome metabólico; esto, a su vez, insuficiencia renal a corto tiempo y alta morbilidad y mortalidad.

De acuerdo con las determinaciones de proteinuria en 41 pacientes (60%) fue negativa, en seis pacientes (9%) la proteinuria fue leve y en 3% las cifras eran de interés terapéutico. Para la determinación de daño renal por microalbuminuria se encontró que sólo dos de los pacientes tuvieron prueba positiva (Figuras 2 y 3). La albuminuria se corroboró con uroanálisis y se obtuvieron 30 mg/g de creatinina, lo que indica que se requiere evaluación anual y modificación del estilo de vida e iniciar la nefroprotección con IECA o ARA II. En los pacientes estudiados se mantuvo un control favorable de la presión arterial porque 55 de ellos (86%) permanecen con adecuado control de ésta, y sólo en nueve estuvo por arriba de lo establecido. Estos pacientes se trataron con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII). Se cumplió uno de los objetivos: controlarlos con monoterapia y combinaciones según las características de cada uno. El tratamiento inicial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

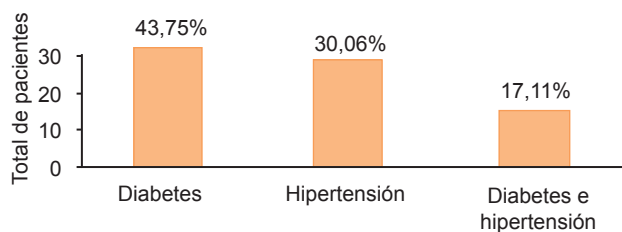
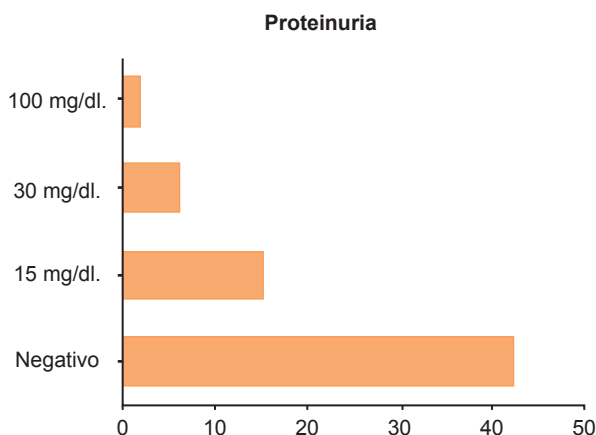
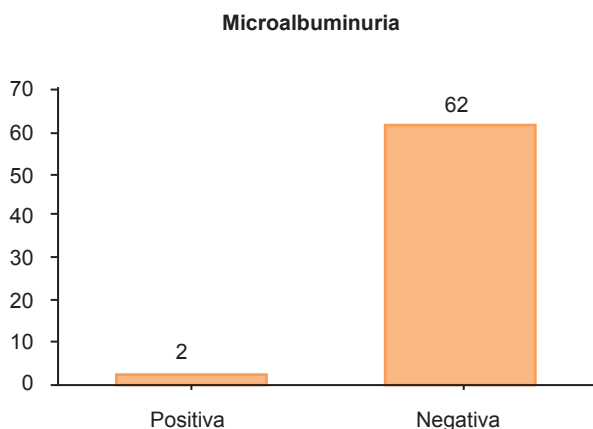


Figura 1. Relación de padecimientos crónicos

2



3



Figuras 2 y 3. Marcadores de función renal.

demostró mejor control de la presión arterial y retardo en la aparición de proteinuria. Estos fármacos se indicaron a las dosis mínimas, a diferencia de los ARAII en donde se encontró adecuado control de la presión arterial en pacientes sólo hipertensos pero no así en los que además

padecían diabetes mellitus tipo 2 a quienes se tuvieron que prescribir dosis máximas, incluso en combinación con diuréticos tiazídicos.

Del total de pacientes diabéticos en quienes se determinó la hemoglobina glucosilada, en 26 se encontraron valores menores o iguales a 7%; sólo 13 de ellos estaban en descontrol. Estos pacientes estaban en tratamiento con hipoglucemiantes orales, tipo biguanidas, y sulfanilureas a dosis tope; hubo transgresión dietética y farmacológica.

El promedio de hemoglobina fue 13.4 mg/dL, por eso sólo a 2% se le indicaron suplementos con hierro, porque el resto de la muestra no tuvo alteraciones hematológicas. En cuanto a las dislipidemias, se observó que 57% del total padecía hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia; por eso se trataron con monofármaco preventivo y antiagregante plaquetario a dosis mínimas, y como método de prevención cardiovascular al 100% de la muestra.

Con una visión general de todos los pacientes, se calculó la tasa de filtración glomerular, que resultó que 45% estaba en estadio 2, según la clasificación de la KDOQUI y 31% en estadio 1 con sólo 2% del total en estadios terminales de la enfermedad (Figura 4).

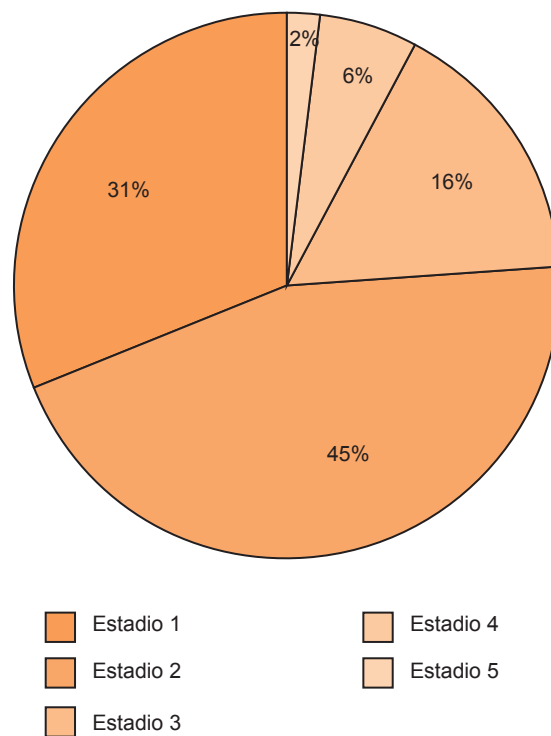


Figura 4. Estadios de la enfermedad renal crónica.

DISCUSIÓN

Es importante tener siempre en mente la importancia de este padecimiento porque este proceso patológico es una causa relevante de muerte y, sobre todo, de discapacidad severa en nuestros pacientes. Debe tenerse en cuenta el papel que juega el primer nivel de atención en el tratamiento de pacientes crónicos porque al ser el primer contacto de atención genera la responsabilidad de educar al paciente y crearle conciencia de la importancia del adecuado control y de cumplir al pie de la letra las medidas generales con el propósito de evitar, o en su caso retardar, la aparición de complicaciones propias de su enfermedad. El cumplimiento puntual de las medidas terapéuticas disminuirá las altas morbilidad y mortalidad de los pacientes. Es sumamente importante percatarnos que en nuestras manos está la detección oportuna y que somos los depositarios de todas las herramientas para la detección temprana e iniciar la protección. Con eso contribuiríamos a evitar la sobrepoblación en los siguientes niveles de atención y, sobre todo, a disminuir los costos que este tipo de complicaciones genera al Sector Salud. No hay que olvidar que la prevención primaria es el método más seguro y económico para mejorar la calidad de vida.

Agradecimientos: al equipo de enfermeras que colaboró en la recolección de datos de este ensayo y al Dr. Edgar Santos Amador por el apoyo para proporcionarme los materiales necesarios y, sobre todo, por creer en mí: infinitas gracias a todos.

REFERENCIAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Supply 1): S1-S266.
2. Stephen JM, Maxine AP. Diagnóstico clínico y tratamiento. 47ª ed. México: McGraw-Hill-Interamericana, 2008; 854-859.
3. Venado-Estrada A y col. Insuficiencia renal crónica. Unidad de Proyectos Especiales, Universidad Nacional Autónoma de México. México 2005;1-31.
4. Dehesa LE. Enfermedad renal crónica; definición y clasificación. El residente. Vol. III Número 3, 2008;73-78.
5. Flores JC, y col. Enfermedad renal crónica: clasificación, identificación, manejo y complicaciones. Rev Méd Chile 2009;137:137-177.
6. Dehesa LE. Enfermedad renal crónica; definición y clasificación. El Residente 2008; 3: 73-78.
7. Soriano CS. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo para enfermedad renal crónica. Nefrología 2004;24 (Supl 6):27-34.
8. Eknoyan G. Chronic kidney disease definition and classification: the quest for refinements. Kidney Int 2007;72:1183-1185.
9. Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(Supl 1):S46-S75.
10. Martínez RHR y col. Estrategias para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana en primer nivel de atención. El Residente 2011; 6: 44-50.
11. Méndez-Durán y col. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. Dial Traspl 2010;31:7-11.
12. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Defunciones generales, causas, género 1990-2006 nacional. (Publicación en línea).
13. XXIV Congreso Nacional de la Federación Mexicana de Diabetes, 2012. (www.fmdiabete.org/)(publicación en línea)
14. Gorostidi M, Marín R. Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2004;24 (Supl 6).
15. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, et al for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a Consensus approach. Am J Kidney Dis 2000;36:646-661.

Correlación de la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis

Amy Bethel Peralta-Prado,¹ Juan Pablo Ramírez-Hinojosa,¹ Ariadna Irais Ramírez-Polo,¹ Carlos Enrique López-Aguilar,² Heriberto Maya-Romero,³ Raúl Carrillo-Esper⁴

RESUMEN

Antecedentes: la sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Para el diagnóstico y seguimiento se han utilizado diversos biomarcadores; el ácido úrico es uno de los más accesibles. Se han descrito pocos estudios similares y hasta el momento incluyen, principalmente, población caucásica.

Objetivo: determinar la correlación de la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis.

Material y método: estudio analítico, abierto, prospectivo y longitudinal efectuado en pacientes mayores de 18 años que cumplieron los criterios de sepsis, según la campaña para implantar la supervivencia a la sepsis. Se excluyeron los pacientes con antecedente de gota, nutrición parenteral rica en aminoácidos o dieta hiperproteica. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas de estadística analítica y el coeficiente de Pearson.

Resultados: se incluyeron 38 pacientes entre 19 y 85 años (n= 50), 53% (n= 20) hombres y 47% (n= 18) mujeres. Los principales diagnósticos fueron: neumonía e infección de tejidos blandos. El ácido úrico disminuyó en el grupo de APACHE II < 20 (3.9) y de 20 (3.1), (p= 0.012). La delta de ácido úrico fue de 3.3 mg/dL en el grupo de choque séptico vs 1.7 mg/dL en el grupo de sepsis (p= 0.045).

Conclusiones: la delta de ácido úrico es un marcador accesible y económico para evaluar la gravedad y mortalidad por sepsis.

Palabras clave: ácido úrico, sepsis, choque séptico, APACHE II, SOFA.

ABSTRACT

Background: Sepsis is a major cause of morbidity and mortality. Biomarkers helps for the diagnosis and monitoring of sepsis, uric acid (UA) is an accessible and unexpensive biomarker.

Objective: this work is to determine the correlation of delta uric acid with the severity of sepsis.

Material and method: We performed an analytical study, open, prospective and longitudinal in patients over 18 who met criteria for sepsis as the campaign to implement the survival of sepsis, we excluded patients with a history of gout, with parenteral nutrition or diet rich in amino acids hyperproteic. For statistical analysis, analytical and statistical tests using Pearson correlation.

Results: We included 38 patients aged 19-85 years (m = 50), 53% (n = 20) were men and 47% (n = 18) women. The main diagnoses were pneumonia and soft tissue infection. The AU group decreased APACHE II <20 (3.9) and ≥20 (3.1) (p = 0.012). The delta 3.3mg/dL AU was in the group of septic shock vs. 1.7mg/dL in the sepsis group (p = 0.045).

Conclusions: The delta UA is an accessible and unexpensive marker and to assess the severity and mortality of sepsis.

Key words: Uric acid, sepsis, septic shock, APACHE II, SOFA.

¹ Residente de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

² Residente de Cardiología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

⁴ Jefe de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, México DF.

Correspondencia: Dra. Amy Bethel Peralta Prado. Calzada de Tlalpan 4800, México 14060 DF. Correo electrónico: amy_pp34@hotmail.com

Recibido: 9 de noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Peralta-Prado AB, Ramírez-Hinojosa JP, Ramírez-Polo AI, López-Aguilar CE, Maya-Romero H, Carrillo-Esper R. Correlación de la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis. Med Int Mex 2013;29:154-158.

www.nietoeditores.com.mx

La incidencia de sepsis en Estados Unidos es de 750,000 casos por año; la mortalidad asociada con sepsis grave y choque séptico es de 25 a 45%.¹ La sepsis evoluciona cuando el huésped no puede contener la infección. Entre los mecanismos que influyen en la evolución de la sepsis están: la inmunidad innata y adquirida, la vía proinflamatoria, la vía antiinflamatoria, la isquemia-reperusión y la apoptosis.² El ácido úrico es un potente barredor de radicales libres que incrementa la respuesta al estrés oxidativo, puede funcionar como un pro-oxidante, ya sea mediante la estimulación de ácido úrico NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) o mediante la generación de radicales libres de oxígeno durante su producción; el exceso puede dar paso al estrés oxidativo

y el déficit favorece el inicio y la evolución de la sepsis, la insuficiencia orgánica y el colapso cardiovascular.^{4,5}

Las concentraciones elevadas de radicales libres de oxígeno y las bajas de antioxidantes en pacientes con sepsis favorecen la insuficiencia orgánica múltiple; por eso la disminución del ácido úrico en pacientes con infecciones activas puede suponer un factor de riesgo de sepsis grave.^{6,7,8} Se han descrito diversos biomarcadores para el diagnóstico diferencial entre un cuadro séptico, metabólico o cardiovascular; la procalcitonina, la proteína C reactiva y la adrenomedulina, entre otros, se han correlacionado con la sepsis y gravedad de ésta.^{9,10}

Abou-Mourad y colaboradores¹² describieron la disminución en las concentraciones de ácido úrico en pacientes con sepsis intraabdominal e identificaron a la hipouricemia como un factor de mal pronóstico. Estos hallazgos sugieren que las concentraciones de ácido úrico sérico reflejan la gravedad clínica de la sepsis.¹³

Pocos estudios correlacionan al ácido úrico como un marcador de sepsis. Los estudios previos sugieren una relación con la gravedad de ésta; sin embargo, no se han establecido las concentraciones de corte. Este trabajo se efectuó con el propósito de determinar la correlación de la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio analítico, observacional, abierto, prospectivo y longitudinal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, ingresados a un hospital de tercer nivel en los servicios de Medicina Interna y Terapia Intensiva entre diciembre 2011 y mayo de 2012, que cumplieron con criterios de sepsis o choque séptico, con infección corroborada mediante cultivos serológicos. Se excluyeron los pacientes con antecedente o cuadro clínico de gota, con nutrición parenteral rica en aminoácidos o con dieta hiperproteica.

Para el análisis estadístico se utilizaron variables demográficas: edad, género, comorbilidades, diagnósticos al ingreso y se corroboró la sepsis según los criterios de la campaña para implantar la supervivencia en sepsis,¹⁴ como las manifestaciones sistémicas secundarias a una infección documentada. Se determinó la concentración sérica de ácido úrico al ingreso y durante el episodio de mayor gravedad, con el método colorimétrico convencional con ninhidrina. La delta de ácido úrico se obtuvo con la diferencia del ácido úrico inicial menos el ácido úrico

final. Para el análisis de la gravedad de la sepsis se recurrió a la escala pronóstica de APACHE II. (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation versión II) y de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) para evaluar la disfunción orgánica, así como el motivo de alta (mejoría, defunción); posteriormente cada escala se subdividió de acuerdo con el nivel pronóstico: APACHE II <20 y ≥ 24 y SOFA <6 , 6 a 8 y >8 .

Se usó estadística analítica, para variables cuantitativas: medias, desviación estándar y cualitativas, nominales y ordinales; frecuencias simples y porcentajes, se utilizó coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre ácido úrico y gravedad de la sepsis.

El protocolo de este trabajo lo evaluó y autorizó el comité hospitalario de bioética e investigación. Los pacientes o sus representantes legales autorizaron la participación en el estudio mediante consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Se incluyeron 38 pacientes con diagnóstico de sepsis, de los que 20 (53%) eran hombres y 18 (47%) mujeres; la media de edad fue de 50 años (19 a 85 años). El principal diagnóstico fue la neumonía, seguido de infección de tejidos blandos (sobre todo celulitis en las extremidades) y de infecciones genitourinarias. Se consideraron independientes el absceso renal y el pie diabético por su diferente fisiopatología y pronóstico. Siete pacientes tenían dos diagnósticos infecciosos, con predominio de la combinación de neumonía e infección de vías urinarias. En el Cuadro 1 se muestran las características demográficas de la población en estudio.

Durante la evolución de la sepsis, en ambos grupos se observó disminución de las concentraciones de ácido úrico con respecto a las basales. No se encontraron diferencias en las concentraciones de ácido úrico al inicio y al final para ambos grupos. La delta de ácido úrico fue de 3.3 mg/dL en el grupo con APACHE II ≥ 20 vs el grupo con APACHE II ≤ 20 , en los que fue de 1.9 mg/dL ($p=0.0012$). También se observaron diferencias entre los pacientes con choque séptico y sepsis; la delta de ácido úrico en el primer grupo fue de 3.3 mg/dL vs 1.7 mg/dL en los pacientes con sepsis ($p=0.045$). Figura 1

El ácido úrico inicial y final no fueron significativos en ninguno de los análisis con mortalidad, APACHE II o SOFA. La escala de SOFA se subdividió en tres grupos (<6 , 6 a 8 y

Cuadro 1. Características demográficas de la población en estudio según el puntaje de APACHE II

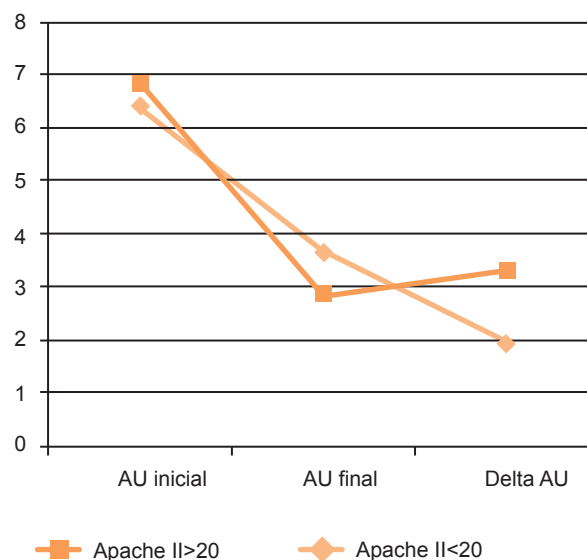
	APACHE II < 20 (n=27)	APACHE II ≥ 20 (n=11)
Género n (%)		
Femenino	18 (47)	3 (27%)
Masculino	20 (53)	7 (7%)
Edad años media (rango)		
50 (19-85)	40 (19-85)	55 (44-58)
Diagnóstico infeccioso (pacientes)		
Neumonía	13 (35%)	5 (45%)
Infección de tejidos blandos	7 (25%)	2 (18%)
Vía genitourinaria	5 (18%)	1 (9%)
Colangitis	1 (3.7%)	2 (18%)
Sepsis abdominal	0	4 (36%)
Pie diabético	2 (7.4%)	0
Neuroinfección	2 (7.4%)	0
Otros	3 (11%)	0
Comorbilidades (pacientes)		
Diabetes mellitus	8 (29%)	2 (18%)
Hipertensión arterial sistémica	6 (22%)	4 (36%)
Obesidad	4 (14%)	6 (54%)
Insuficiencia hepática	3 (11%)	3 (27%)
VIH/SIDA	5 (18%)	1 (9%)
Cáncer	0	1 (9%)
Desnutrición	3 (11%)	2 (18%)
Insuficiencia cardíaca	3 (11%)	1 (9%)
Insuficiencia renal	3 (11%)	1 (9%)
Paraplejía	2 (7.4%)	0
Ninguna	6 (22%)	1 (9%)
Ácido úrico (mg/dL)		
Delta	1.9	3.3
Inicial	6.4	6.75
Final	3.6	2.85
Motivo de alta (pacientes)		
Mejoría	23 (85%)	6 (54%)
Defunción	5 (18%)	4 (36%)

>8); las concentraciones de ácido úrico inicial permanecieron similares entre grupos (6.4, 6.75 y 6.7, respectivamente), la delta de ácido úrico fue diferente en los tres grupos: 1.9, 3.7 y 3, respectivamente ($p=0.030$). Figura 2

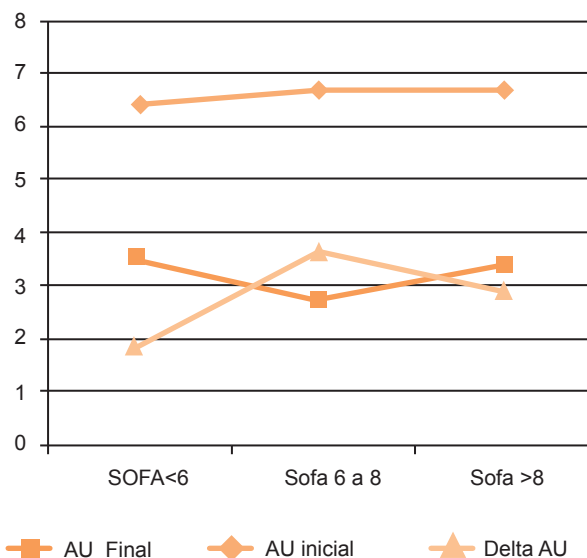
Por lo que se refiere al motivo de egreso, la delta de ácido úrico fue de 2 en altas por mejoría vs 3.3 en los pacientes fallecidos ($p=0.034$). Figura 3

DISCUSION

En este estudio se describe la correlación entre la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis. Las concentraciones totales de ácido úrico no se correlacionaron con la

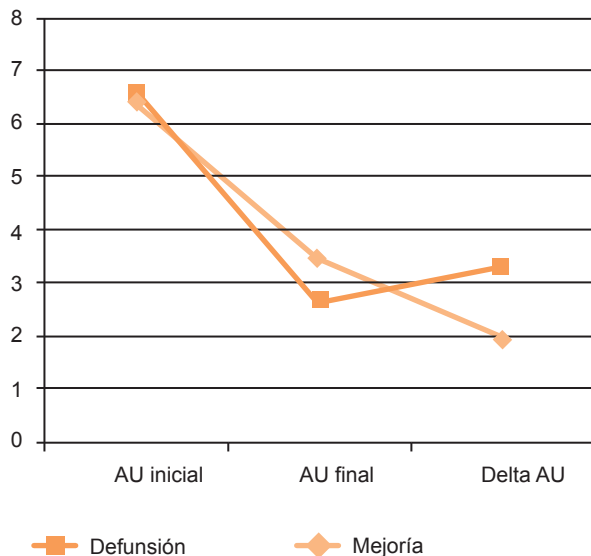


Se observa disminución de las concentraciones de ácido úrico en ambos grupos. En pacientes con APACHE II < 20, la diferencia del ácido úrico inicial menos el ácido úrico final (delta ácido úrico) es significativamente menor ($p=0.0012$).

Figura 1. Concentraciones de ácido úrico según el puntaje de APACHE II.

La delta de ácido úrico fue significativamente mayor en pacientes con SOFA mayor de 6 ($p=0.03$).

Figura 2. Concentraciones de ácido úrico según el puntaje de SOFA.



La delta de ácido úrico fue de 2 en altas por mejoría vs 3.3 en pacientes que fallecieron ($p = 0.034$).

Figura 3. Concentraciones de ácido úrico y motivo de alta

gravedad de la sepsis; sin embargo, la delta de ácido úrico fue significativamente mayor en el grupo de APACHE II ≥ 20 (3.3 vs 1.7 mg/dL); se demostró la disminución global del ácido úrico en pacientes graves, sin importar las concentraciones de éste.

En el único paciente con APACHE II > 24 las concentraciones de ácido úrico estaban elevadas; esto coincide con el estudio de Chuang y colaboradores¹⁵ realizado en 73 pacientes con sepsis grave y choque séptico, en el que se identificó el incremento de ácido úrico sérico y se correlacionó con la escala de APACHE II ($r = 0.306$, $P = 0.009$). Otros estudios que apoyan este hallazgo de disminución al inicio de la sepsis y posterior elevación son los de: Mackinnon y colaboradores¹⁶ quienes en 50 pacientes con sepsis severa encontraron 3.69 mg/dL de ácido úrico y 6.38 mg/dL en no supervivientes. Jabs y su grupo,¹⁷ en su ensayo con 73 pacientes críticos, encontraron que el ácido úrico se elevó en el grupo de no supervivientes.

En pacientes con sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se reporta incremento en la actividad xantina-oxidasa. Galley y sus coautores¹⁸ identificaron la activación de esta enzima en pacientes sépticos, en comparación con personas sanas y pacientes no infectados. Sin embargo, no encontraron relación con las escalas de APACHE-II o de disfunción orgánica.¹⁹

Giovanni y colaboradores,²⁰ en un ensayo con 151 pacientes, describieron una correlación directa con las concentraciones de ácido úrico y creatinina plasmática, incluso en ausencia de insuficiencia renal; en este mismo estudio se describió una caída de las concentraciones de ácido úrico en el postoperatorio asociada con sepsis. Recientemente, Wu VC y su grupo,²¹ en una cohorte de 60 pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, describieron que los pacientes con hipouricemia tenían mayor índice de intubación orotraqueal y apoyo mecánico ventilatorio, comparado con pacientes normouricémicos.

La discrepancia de estos resultados puede tener diversas explicaciones: 1) variaciones de medición; en los métodos espectrofotométricos, ácido úrico y albúmina contribuyen al 43 y 33% de la capacidad antioxidante total, respectivamente; por lo que el descenso marcado en albúmina sérica en pacientes con sepsis severa puede contribuir a la baja capacidad antioxidante total detectada mediante estos métodos. Los métodos de *total radical peroxid trapping* (TRAP) miden la reacción del total de antioxidantes y radicales peróxido. La contribución de la albúmina por estos métodos es muy baja ($<10\%$), mientras que la del ácido úrico es alta (47-76.4%).²²

2) *Variabilidad en la función renal.* En otro estudio realizado por Giovanni y sus coautores²³ se identificó que 34% de la variabilidad del ácido úrico está regulada por la concentración de creatinina en 100 pacientes posquirúrgicos y concluyeron que los pacientes sépticos mostraron una tendencia a la baja de ácido úrico para cualquier concentración de creatinina, en comparación con los pacientes sin sepsis.

En estudios previos no se ha descrito la delta de ácido úrico en correlación con la gravedad y evolución de la sepsis medida por escalas pronósticas, la disfunción orgánica y desenlace final. La debilidad de este estudio es lo pequeño de la muestra; sin embargo, tiene la fortaleza de ser el primero

Cuadro 2. Correlación de ácido úrico con SOFA y APACHE II

	SOFA		APACHE II	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Delta ácido úrico	0.15	0.03	0.34	0.027
Ácido úrico inicial	0.229	0.167	0.203	0.221
Ácido úrico final	0.077	0.645	-0.98	0.5

La delta de ácido úrico se correlacionó significativamente con las escalas de SOFA y APACHE II. No se encontró correlación entre las concentraciones séricas de ácido úrico al inicio y al final.

que correlaciona la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis y sirve de base para desarrollar nuevos trabajos con una población mayor en la que se evalúe la sensibilidad y especificidad de este marcador en la evaluación de la sepsis.

CONCLUSIONES

La delta de ácido úrico es un marcador accesible que correlaciona con la gravedad de la sepsis. Las concentraciones séricas de ácido úrico al ingreso no son útiles para predecir la evolución de la sepsis.

REFERENCIAS

- Landry DW, Oliver JA. The Pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:587-595.
- Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A, Oberhoffer M, Horn A, Bredle D, et al. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:705-709.
- Berg RM, Moller K, Bailey DM. Neuro-oxidative-nitrosative stress in sepsis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:1532-1544.
- Huet O, Dupic L, Harrois A, Duranteau J. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *Front Biosci* 2011;1:1986-1995.
- Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci* 2003;105:425-430.
- Victor VM, Rocha M, Esplugues JV, De la Fuente M. Role of free radicals in sepsis: antioxidant therapy. *Curr Pharm Des* 2005;11:3141-3158.
- Leaver HA, Yap PL, Rogers P, Wright I, Smith G, Williams PE, et al. Peroxides in human leukocytes in acute septic shock: a preliminary study of acute phase changes and mortality. *Eur J Clin Invest* 1995;25:777-783.
- Choi HK, Ford E. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007;120:442-447.
- Adamopoulos D, Vlassopoulos C, Seitanides B, Contoyiannis P, Vassilopoulos P. The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. *Acta Endocrinol* 1977;85: 198-208.
- Meneshian A, Bulkley GB. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation* 2002; 9:161-175.
- Ventetuolo CE, Levy MM. Cardiac Biomarkers in the Critically ill. *Crit Care Clin* 2011; 27:327-343.
- Abou-Mourad NN, Chamberlain BE, Ackerman NB. Poor prognosis of patients with intra-abdominal sepsis and hypouricemia. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:358-360.
- Tsai K, Hsu TG, Kong CW, Lin K, Lu F. Is the endogenous peroxy-radical scavenging capacity of plasma protective in systemic inflammatory disorders in humans? *Free Rad Biol Med* 2000;28:926-933.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- Chuang CC, Shiesh SC, Chi CH, Tu YF, Hor LI, Shieh CC, et al. Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. *Critical Care* 2006;10:1-7.
- MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem* 1999;32:263-268.
- Jabs CM, Sigurdsson GH, Neglen P. Plasma levels of high energy compounds compared with severity of illness in critically ill patients in the intensive care unit. *Surgery* 1998;124:65-72.
- Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Xanthine oxidase activity and free radical generation in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1996;24:1649-1653.
- Victor VM, Rocha M, De la Fuente M. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis *International Immunopharmacology* 2004;4:327-347.
- Giovannini I, Chiarla C, Giuliani F, Vellone M, Ardito F, et al. Biochemical and clinical correlates of hypouricemia in surgical and critically ill patients. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1207-1210.
- Wu VC, Huang JW, Hsueh PR, Yang YF, Tsai HB, et al. Renal hypouricemia is an ominous sign in patients with severe acute respiratory syndrome. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:88-95.
- Vander Werf BD, Watt J, Joseph B, Wynne J, Kulvatunyou N, O'Keeffe T, et al. Can plasma B-type natriuretic peptide levels predict need for mechanical ventilation after injury? *The American Journal of Surgery* 2010; 200:845-850.
- Giovannini I, Chiarla C, Giuliani F, Pallavicini F, Vellone M, Ardito F, et al. Serum uric acid, creatinine, and the assessment of antioxidant capacity in critical illness. *Critical Care* 2006; 10(5):421.

Ensayo clínico para evaluar la efectividad de una combinación fija de glimepirida y metformina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Víctor Hugo Olmedo-Canchola, Jorge Enters-Altés, Rosa E del Angel-Cruz, María de Lourdes Rosas-Heredia

RESUMEN

En México existen cuatro combinaciones de sulfonilurea-biguanida: glibenclamida-metformina, clorfeniramina-clorpropamida-metformina, glibenclamida-fenformina y glimepirida-metformina. Esta última se utilizó para evaluar la efectividad de esta combinación en comparación con todas las sulfonilureas-biguanidas existentes en nuestro contexto. El estudio incluyó a 108 pacientes que recibieron una dosis equivalente de glimepirida-metformina en lugar de la sulfonilurea-biguanida. Se excluyó a los pacientes tratados con glimepirida-metformina durante los dos últimos meses, y se incluyó a los que tuvieron concentraciones de HbA_{1c} entre 8 y 10% durante los últimos seis meses. Los pacientes con cetoacidosis o glucemia mayor de 250 mg/dL se eliminaron. La edad promedio fue de 61.47 años en mujeres y 58.55 en hombres. El promedio de glucosa en ayuno fue de 166 mg/dL en ambos grupos. Todos los pacientes tuvieron concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos mayores de 200 mg/dL. Se evaluaron cuatro periodos bimestrales (0, 1, 2 y 3) en los que se encontró que al inicio del estudio, las concentraciones de HbA_{1c} plasmática fueron, en promedio, de 8.9% y durante el cuarto periodo (semana 17 a 24) de 7.5%, lo que significó un descenso de 1.4%.

Palabras clave: sulfonilurea, hemoglobina glucosilada, glucosa.

ABSTRACT

In Mexico are four Sul/Big mixtures: Glib/Met, Clor/Met, Glib/Fen and Glim/Met. This last one was used for evaluate the effectiveness of this combination in comparison to Sul/Big. Our study included 108 patients who received an equal doses of glimepirida-metformina instead of Sul/Big. We excluded patients that had been used Glim/Met for the last two months, but we included those whose HbA_{1c} levels were between 8% and 10% for the last six months, and finally, patients who developed ketoacidosis or with glycemic over 250 mg/dL were eliminated. The age average was 61.47 years in women and 58.55 in men; the fasting glucose average was 166-mg/dL for both groups. All the patients presented cholesterol seric levels and triglycerides seric levels over 200 mg/dL. We proceeded to evaluate four bimestrial periods (0,1,2 & 3), in which we founded that, in the beginning of the study, the plasmatic HbA_{1c} levels showed an average of 8.9% and during the fourth period (17th- 24th week) the result was a 7.5%, it means a diminished of 1.4%.

Key words: Sulfonylurea, Glycosylate hemoglobin, Glucose.

Desde que aparecieron los resultados iniciales del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), que demostraron la disminución de riesgos cardiovasculares¹ con tratamiento intensivo para control de la diabetes mellitus, se han continuado

realizando estudios de investigación² enfocados a buscar tratamientos farmacológicos útiles para el control metabólico de la glucemia. En México se han planteado los lineamientos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 respecto a la prescripción de combinaciones fijas de hipoglucemiantes orales³ que establecen que la primera combinación sugerida es con sulfonilurea y biguanida. En la actualidad, en México existen cuatro combinaciones fijas de sulfonilurea con biguanida: 1) glibenclamida con metformina, 2) clorpropamida con metformina, 3) glibenclamida con fenformina, y glimepirida con metformina. La combinación de glibenclamida y metformina tiene más de 20 años en el mercado mexicano y cuenta con diversos estudios que avalan su efectividad en el control metabólico de la diabetes mellitus. Este estudio pretende evaluar la efectividad de la combinación fija de glimepirida

Servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres. México DF.

Correspondencia: volmedoc@yahoo.com

Recibido: febrero 2012. Aceptado: noviembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Olmedo-Canchola VH, Enters-Altés J, Del Angel-Cruz RE, Rosas-Heredia ML. Ensayo clínico para evaluar la efectividad de una combinación fija de glimepirida y metformina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Mex 2013;29:159-163.

www.nietoeditores.com.mx

con metformina, al compararlo con la combinación fija de otras sulfonilureas con biguanida.

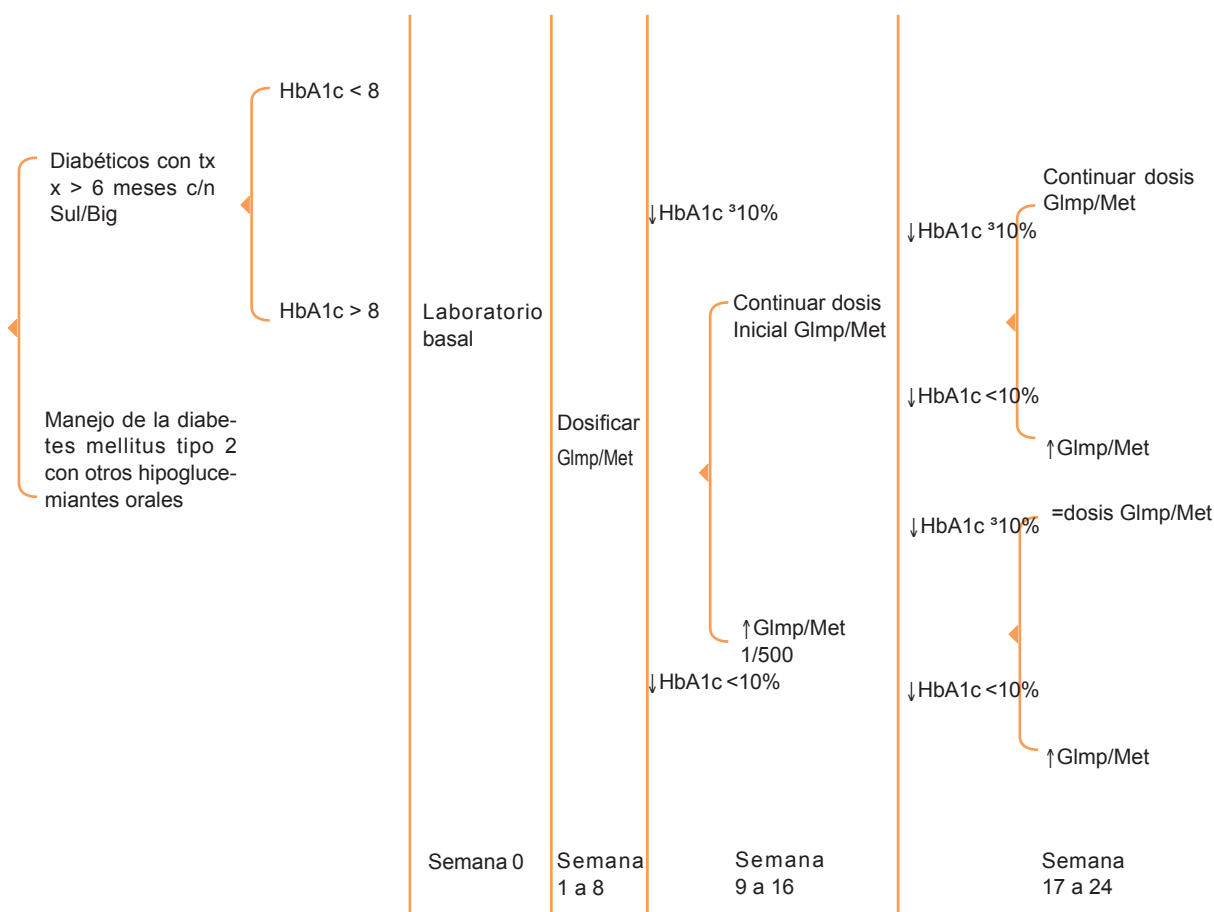
El objetivo de este estudio fue conocer la efectividad de la combinación fija de glimepirida con metformina para el control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2, en comparación con una dosis equivalente de las otras combinaciones de sulfonilureas con biguanidas existentes en nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado, no aleatorio, con autocontroles. Los criterios de inclusión al estudio fueron: enfermos atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres, de uno y otro sexo, entre 40 y 80 años de edad, residentes en la Ciudad de México, que hubieran mantenido concentraciones de $HbA_{1c} > 8$ y $< 10\%$ durante seis meses, a pesar de llevar una dieta adecuada para

diabético, según su edad, talla, peso y actividad física, que cumplieran con la prescripción farmacológica establecida por el médico, que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión: enfermos que previamente hubieran tenido cualquier tipo de reacción adversa a: sulfas, sulfonilureas o biguanidas, enfermos que durante los dos meses previos fueron tratados con la combinación de glimepirida-metformina, quienes antes de iniciar el estudio tuvieron elevaciones de: transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, bilirrubina total, o fosfatasa alcalina mayor o igual a 2.5 las concentraciones normales de cualquiera de ellos, quienes tenían concentraciones de creatinina³ menores de 1.6 mg/dL, estuvieran siendo tratados con esteroides por cualquier vía de administración, enfermos con cardiopatía isquémica inestable o con hipertensión arterial descompensada.



Criterios de eliminación: enfermos que durante el periodo de estudio tuvieron cetoacidosis diabética o concentraciones de glucemia mayores de 250 mg/dL, pacientes hospitalizados por cualquier causa, o quienes se aplicaron insulina o cualquier otro fármaco para control de la diabetes mellitus, enfermos a quienes se debió reducir la cantidad total de kilocalorías previamente establecida, y pacientes que no lograron completar 16 semanas de seguimiento.

Procedimientos

Se revisaron los expedientes de enfermos diabéticos atendidos en el servicio de Medicina Interna para separar a los tratados con una combinación fija de sulfonilurea con biguanida y que tuvieran determinación de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) durante los dos meses previos. Quienes tuvieron concentraciones de $HbA_{1c} \geq 8\%$ y llenaran los criterios de inclusión se les llamó por teléfono para que acudieran a consulta y se les invitó a participar en el estudio; quienes aceptaron y firmaron la carta de consentimiento informado se incluyeron a este estudio.

Semana 0

Solicitud de exámenes de laboratorio: glucemia, hemoglobina glucosilada, BUN y creatinina, colesterol total, HDL y VDL, triglicéridos, transaminasa glutámico pirúvica y glutámico oxalacética, bilirrubinas y fosfatasa alcalina y examen general de orina.

A los enfermos que cumplían los criterios de elegibilidad se les explicó el objetivo del proyecto y los posibles efectos adversos; se insistió en la posibilidad de abandonar el estudio si ellos lo decidían. Quienes aceptaron participar y firmaron la carta de consentimiento informado se incluyeron al protocolo.

Registro de variables demográficas (sexo y edad); somatométricas (peso, talla, tensión arterial, frecuencia cardíaca); de la enfermedad (tiempo de evolución de la diabetes y tratamiento, enfermedades concomitantes y tratamientos prescritos); y variables de control (exámenes de laboratorio solicitados).

Semana 1 a 8

Sustitución de la combinación previa de sulfonilurea con biguanida por la combinación fija equivalente de glimepirida con metformina. La determinación de la equivalencia posológica se realizó con base en la sulfonilurea utilizada de acuerdo con el siguiente esquema:

- Dosis total diaria de glibenclamida/2.5 = dosis total diaria de glimepirida
- Dosis total diaria de clorpropamida/62.5 = dosis total diaria de glimepirida

La dosificación de la combinación de glimepirida-metformina se realizó en fracciones de 1/500, 2/1000 y 4/1000 mg. Cuando la dosis correspondía a 6 mg de glimepirida se administraron dos tabletas por la mañana y una por la noche de la dosis fija de glimepirida-metformina 2/1000 mg; cuando la dosis correspondía a 8 mg de glimepirida se administró una tableta por la mañana y otra por la noche de la dosis fija de glimepirida-metformina 4/1000 mg. La dosis máxima diaria permitida de glimepirida-metformina fue de 8/2000 mg.

Semana 9 a 16

A los enfermos con concentraciones de HbA_{1c} iguales o con disminución menor de 10% de la cifra previa, se les incrementó la combinación de glimepirida-metformina en dosis 1/500 mg, respectivamente, o hasta alcanzar una dosis máxima diaria de 8/2000 mg.

Los enfermos que lograron concentraciones de HbA_{1c} con disminución mayor de 10% de la cifra previa, continuaron con la dosis inicial de glimepirida-metformina.

Semana 17 a 24

Los enfermos con concentraciones de HbA_{1c} iguales o con disminución menor de 10% de la cifra previa, les fue incrementada la combinación de glimepirida-metformina en dosis 1/500 mg, respectivamente, o hasta alcanzar una dosis máxima diaria de 8/2000 mg.

Los enfermos que lograron concentraciones de HbA_{1c} y disminución mayor de 10% de la cifra previa, continuaron con la dosis inicial de glimepirida-metformina.

En las semanas 8, 16 y 24 a todos los enfermos se les realizó un examen clínico general, que incluyó: peso, tensión arterial, frecuencia cardíaca, y exploración física. Se interrogó específicamente acerca de los síntomas adicionales que hubieran tenido, enfermedades concomitantes y se analizó cualquier modificación al tratamiento dietético o farmacológico. Se realizaron exámenes de laboratorio: glucemia, hemoglobina glucosilada, BUN y creatinina, colesterol total, de alta y baja densidad, triglicéridos, transaminasa glutámico pirúvica y glutámico oxalacética, bilirrubinas y fosfatasa alcalina y examen general de orina.

En cada una de estas visitas se registraron las variables somatométricas (peso, tensión arterial, frecuencia cardiaca); de la enfermedad (modificaciones en el tratamiento, enfermedades concomitantes y tratamientos utilizados); y variables de control (exámenes de laboratorio solicitados).

Los datos se almacenaron en una base de datos electrónica para su análisis final.

Análisis estadístico

El procesamiento estadístico se efectuó con el software estadístico SPSS V12.

Variables demográficas y somatométricas (sexo, edad, peso, talla, tensión arterial, frecuencia cardiaca):

Se obtuvo una variable adicional que corresponde al índice de masa corporal (IMC) con la siguiente fórmula: $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$. Estas variables se describen con promedios y desviación estándar. Los cambios en aquéllas se probaron con la *t* para muestras relacionadas o, en caso de que no existir homogeneidad de varianzas, la prueba de rangos relacionados de Wilcoxon en cada una de las determinaciones con los datos previos inmediatos.

Variables de control (exámenes de laboratorio solicitados):

Se utilizaron para probar la eficacia de la combinación fija de glibenclamida con metformina. Para comparar los cambios obtenidos desde la basal se utilizó ANCOVA de dos vías, grupo de tratamiento e interacción de tratamiento. Las comparaciones intratratamiento se realizaron con la *t* para muestras relacionadas o, en caso de que no existiera homogeneidad de varianzas, la prueba de rangos relacionados de Wilcoxon en cada una de las determinaciones con los datos previos inmediatos.

RESULTADOS

Este estudio se realizó en el servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres, de junio de 2002 a junio de 2005. Se reclutaron 112 enfermos que cumplían los criterios de inclusión; sin embargo, cuatro de ellos se eliminaron por haber incurrido en alguno de los aspectos previamente considerados para tal situación. Al final, completaron el estudio 108 pacientes diabéticos, de los que 59 eran mujeres y 49 hombres, con edad promedio de 60 años e IMC promedio de 28.07 kg/m². Al ingresar al estudio tenían hemoglobina glucosilada promedio de 8.9% y glucosa de ayuno promedio

de 166 mg/dL. Al dividir los grupos por sexo se encontró que la edad media para las mujeres fue de 61.47 años y para los hombres 58.55 años. El tiempo de evolución medio de la diabetes mellitus tipo 2 en las mujeres fue de 126 meses contra 103 meses en el grupo de los hombres. El IMC fue similar en ambos grupos: 28.1 kg/m² para mujeres por 28.05 kg/m² en hombres. La glucosa plasmática de ayuno media para el grupo de mujeres fue de 171 mg/dL con respecto a 159 mg/dL para los hombres. La hemoglobina glucosilada media fue la misma para ambos grupos 8.9% (DE 0.5). En el Cuadro 1 puede verse el resto de las variables al ingreso del estudio. Al dividir a los pacientes por grupo de edad y sexo se encontró que los límites de edad fueron 40 y 49 años; se incluyeron 13 mujeres por 15 hombres con total de 28, a diferencia de los límites de 70 y 80 años en los que el grupo de mujeres era de 21 por 9 de los hombres (Cuadro 2).

Para evaluar el cambio promedio de hemoglobina glucosilada se tomaron cuatro mediciones séricas, una basal en la visita 0 y tres posteriores con intervalos de dos meses (visitas 1, 2 y 3). En la visita 0 (basal) tuvo un promedio de 8.9% y aquí se realizó el cambio y titulación de sulfonilurea con biguanida por glimepirida-metformina. Posteriormente se encontró un valor sérico de HbA_{1c} de 8.0% durante la visita 1 y de 7.9% en la visita 2 y, finalmente, en la visita 3 la HbA_{1c} fue de 7.5%. De esto se evidencia un descenso de 1.4% de HbA_{1c} de la visita 0 con respecto a la visita 3, con *p* < 0.001 (Figura 1).

Durante cada una de la visitas se evaluaron las diferentes dosis de glimepirida; se encontró que la dosis máxima para la visita 0 fue de 8 mg y la mínima de 2 mg, con una media de 5.07 mg y, en lo que respecta a la visita 3, la dosis máxima de glimepirida fue de 8 mg y la mínima de 3 mg, con una media de 6.77 mg (DE 1.495), Cuadro 3. No se encontraron modificaciones, ni cambios estadísticamente significativos respecto al resto de las variables de control, incluido el colesterol, triglicéridos, creatinina, transaminasas ni bilirrubinas. En la Figura 2 se observan las modificaciones de la glucosa a lo largo de las diversas visitas. Ningún paciente que participó en el estudio reportó efectos adversos atribuibles al producto utilizado; tampoco hubo defunciones de los participantes durante el tiempo que duró el estudio.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto la efectividad de la combinación fija de glimepirida con

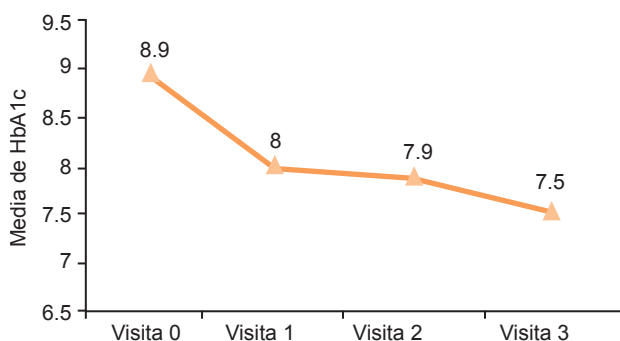
Cuadro 1. Variables de control al ingreso del estudio

	Casos	Mujeres media	DE	Casos	Hombres media	DE
Edad	59	61.47	12.41	49	58.55	11.26
Evolución de la diabetes mellitus		126	62.6		103	65.4
IMC		28.1	3.06		28.05	3.21
Glucosa		171	42.3		159	41.54
HbA1c		8.9	0.5		8.9	0.5
Creatinina		0.97	0.33		1.1	0.32
Colesterol		236	30.7		231	24
TGCD		227	52.4		231	49.5

IMC = Índice de masa corporal, HbA1c = Hemoglobina glucosilada, TGCD = Triglicéridos, DE = Desviación estándar.

Cuadro 2. Pacientes por grupo de edad y sexo

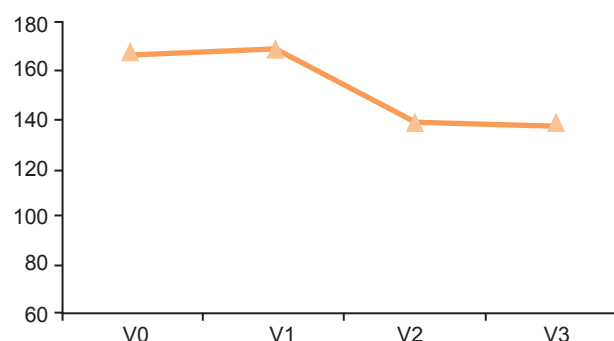
Edad	Sexo		Total
	Mujer	Hombre	
40 a 49	13	15	28
50 a 59	13	10	23
60 a 69	12	15	27
70 a 79	21	9	30
Total	59	49	108

**Figura 1.** Cambios en la hemoglobina glucosilada, de acuerdo con las diferentes visitas realizadas.**Cuadro 3.** Dosis de glimepirida en las diversas visitas

	N	Mínima	Máxima	Media	Desv. Est.
V1	108	2	8	5.07	2.036
V2	108	2	8	5.55	1.945
V3	108	3.00	8.00	6.3148	1.69468
V4	108	3	8	6.77	1.495

metformina en el control de la glucosa en ayuno y de la hemoglobina glucosilada. Puesto que la posología de la combinación es de cada 24 horas y en la dosis repartida cada 12 horas, hubo mayor apego al tratamiento con la

Modificaciones en la glucosa

**Figura 2.** Modificaciones en la glucosa plasmática con respecto a las diferentes visitas

primera. Ninguno de los sujetos de estudio experimentó efectos adversos atribuibles al fármaco y no hubo ningún fallecimiento relacionado con la combinación glimepirida con metformina. La HbA_{1c} fue de 8.9% promedio al inicio y de 7.5% al término del estudio, es decir, hubo un descenso de 1.4% total de HbA_{1c} en los pacientes tratados con una dosis equivalente de glimepirida con metformina.

Nota: los autores declaran no tener conflicto de interés alguno en relación con su participación en el estudio.

REFERENCIAS

1. Stratton IM, Adler AL, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (BUPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 1997;314:151-1515.
2. Mooradian A. Cardiovascular disease in Diabetes Mellitus type 2. *Arch Intern Med* 2003; 163:33-40.
3. Villaseñor A, Lozano O, Escalante A, y col. Uso de combinaciones fijas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002;10(Supl. 1).

Hiperglucemia por estrés

Jesús Enrique Calvo-Colindrez,¹ Jesús Duarte-Mote,² Víctor Enrique Lee Eng-Castro,³ Rogelio F Espinosa-López,⁴ Socorro Romero-Figueroa,⁵ Graciela Sánchez-Rojas⁶

RESUMEN

La hiperglucemia por estrés es la que surge en pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos con valores previos de glucosa normal. La hiperglucemia es común en pacientes con enfermedades catabólicas, en quienes empeora su pronóstico. En los pacientes quirúrgicos la hiperglucemia se asocia con riesgo creciente de complicaciones infecciosas; la evidencia indirecta indica que el mantenimiento de un estado euglicémico disminuye el riesgo de infección. Las causas de la hiperglucemia por estrés incluyen: concentración excesiva de hormonas contra-reguladoras (glucagón, hormona de crecimiento, catecolamina y glucocorticoides endógenos o exógenos), tisulares o plasmáticas de citocinas (particularmente factor alfa de necrosis tumoral [TNF α] e interleucina-1). Los pacientes con apoyo alimenticio excesivo, sobre todo intravenoso, son particularmente propensos a la hiperglucemia. La insulina sigue siendo el patrón de referencia en el tratamiento de la hiperglucemia, aunque la evidencia que documenta la ventaja clínica de la terapia agresiva de la insulina en las unidades de cuidados intensivos es escasa, sí ha resultado benéfica para los pacientes quirúrgicos tratados en unidades de cuidados intensivos.

Palabras clave: hiperglucemia por estrés, hormonas contra-reguladoras

ABSTRACT

Stress-induced hyperglycemia is a common problem in patients admitted to the Intensive Care Unit, even when glucose homeostasis has previously been normal. Hyperglycemia is a near-universal finding in persons suffering catabolic illnesses and may worsen prognosis. The presence of hyperglycemia is associated with an increased risk of infectious complications in surgical patients, and indirect evidence indicates that maintenance of euglycemia can reduce the risk of infection. The causes of stress hyperglycemia include the presence of excessive counterregulatory hormones (glucagon, growth hormone, catecholamine, and glucocorticoid, either endogenous or exogenous), high circulating or tissue levels of cytokine (in particular tumor necrosis factor-alpha [TNF α] and interleukin-1). This metabolic milieu results in failure of insulin to suppress hepatic gluconeogenesis despite hyperglycemia; in addition, insulin-mediated glucose uptake into skeletal muscle is impaired. Patients given excessive nutritional support, especially by the intravenous route, are particularly likely to encounter hyperglycemia. Insulin remains the obvious treatment for hyperglycemia, although evidence documenting the clinical benefit of aggressive insulin therapy in the Intensive Care Unit is sparse. It has been beneficial for patients in the surgery Intensive Care Units.

Key words: Stress-induced hyperglycemia, counterregulatory hormones

¹ Médico adscrito a la División de Medicina interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan.

² Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Dr. Nicolás San Juan.

³ Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios, Hospital General Dr. Nicolás San Juan.

⁴ Subdirector médico, Hospital Central Sur de PEMEX.

⁵ Jefe de Enseñanza de la Delegación Estado de México Poniente.

⁶ Enfermera adscrita a la Unidad de Pacientes Quemados, Hospital General Dr. Nicolás San Juan.

Correspondencia: hgnsduarte@yahoo.com.mx

Recibido: 10 de octubre, 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Calvo-Colindrez JE, Duarte-Mote J, Lee Eng- Castro VE, Espinosa-López RF, Romero-Figueroa S, Sánchez-Rojas G. Hiperglucemia por estrés. Med Int Mex 2013;29:164-170.

www.nietoeditores.com.mx

Hace aproximadamente 150 años, Reyboso observó la glucosuria en pacientes anestesiados con éter. En 1887 Claude Bernard describió la hiperglucemia durante el choque hemorrágico.¹

Hoy en día se sabe que cualquier enfermedad aguda o cualquier tipo de lesión resulta en resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperglucemia, una constelación denominada diabetes por estrés o diabetes por lesión aguda.^{1,2} Se trata de las concentraciones séricas mayores de 1.26 g/L en ayuno o un valor superior a 2 g/L medidos en cualquier momento, en un paciente crítico u hospitalizado por enfermedad no crítica sin antecedente de diabetes mellitus tipo 1 o 2.^{2,3} La hiperglucemia por estrés es un predictor pronóstico que actúa como un marcador de morbilidad y mortalidad durante la enfermedad crítica.^{2,3,6}

Existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia y su duración con el pronóstico de la enfermedad crítica.^{6,12} Así, por ejemplo, en pacientes traumatizados, la hiperglucemia precoz se asocia con un número creciente de complicaciones infecciosas, aumento de los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y hospitalaria, así como mayor mortalidad.^{1,4} Hace poco, en una serie retrospectiva (n= 555) Kreutzinger y su grupo⁹ demostraron que la hiperglucemia al ingreso a la unidad de cuidados intensivos mayor de 135 mg/dL es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria ($p < 0.0001$).⁹ En pacientes con infarto agudo de miocardio la hiperglucemia se asocia con riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca congestiva, choque cardiogénico y mortalidad hospitalaria.²⁵ Asimismo, en los pacientes con enfermedades cerebrovasculares, la hiperglucemia permite predecir la pobre recuperación funcional y el riesgo aumentado de muerte. En el traumatismo craneoencefálico grave la hiperglucemia se asocia con mal control de la hemodinámica intracraneal, mal pronóstico funcional, mayor estancia hospitalaria y mortalidad.^{26,27}

Fisiopatología

La enfermedad o el traumatismo incrementan la producción hepática de glucosa mediante la gluconeogénesis, a pesar de la hiperglucemia y la abundante liberación de insulina. La resistencia hepática a la insulina se caracteriza por concentraciones circulantes elevadas de la proteína I fijadora de IGF-1 (IGFBP-1),^{14,15} también en el músculo esquelético y cardíaco el transporte de glucosa estimulado por insulina está alterado.^{16,17}

En general, en pacientes críticos el transporte de glucosa está incrementado; sin embargo, este incremento puede tomar lugar, principalmente en los tejidos que no son dependientes de insulina para el transporte de glucosa, entre otros el sistema nervioso y las células sanguíneas.^{13,18}

Los casos más severos de hiperglucemia inducida por estrés y las concentraciones circulantes más altas de IGFBP-1, se observan en pacientes con mayor riesgo de muerte.^{14,15}

De manera orquestada, las hormonas contrarreguladoras, la liberación de citocinas y las señales del sistema nervioso, afectan las vías metabólicas de la glucosa y dan lugar a la hiperglucemia de estrés. Las hormonas involucradas son: catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento. Las citocinas proinflamatorias afectan indirectamente la homeostasia de la glucosa, por estimu-

lación de la secreción de hormonas contrarreguladoras y, directamente, por alterar la señalización del receptor de insulina.^{13,19,20}

Aunque los mecanismos de señalización del receptor de la insulina no están completamente comprendidos, la generación de SOCS-1 y SOCS-3 puede estar involucrada.

La IL-6 estimula la generación de SOCS-3, que se ha demostrado inhibe la fosforilación del receptor tirosinasa de la insulina y promueve la regulación a la baja de las señales de transducción²¹ y, además, se ha mostrado que el SOCS-1 y SOCS-3 degradan los sustratos del receptor de la insulina tipo 1 (IRS-1) y 2 (IRS-2).²²

Además, las catecolaminas exógenas y endógenas inhiben de manera temprana la secreción de insulina por las células β del páncreas y, junto con la angiotensina II, ejercen un efecto anti insulina.²³

La diabetes mellitus tipo 2 y, en menor extensión, la obesidad, se caracterizan por hiperglucemia, reducción del transporte de glucosa y de su oxidación, no supresión de gluconeogénesis y alteración en la síntesis de glucógeno y óxido nítrico. Aquí, las consecuencias metabólicas de la resistencia a la insulina son mediadas, predominantemente, por anomalías a través de la vía de señalización IRS-1-PI3K de la insulina.²⁴ (Figura 1)

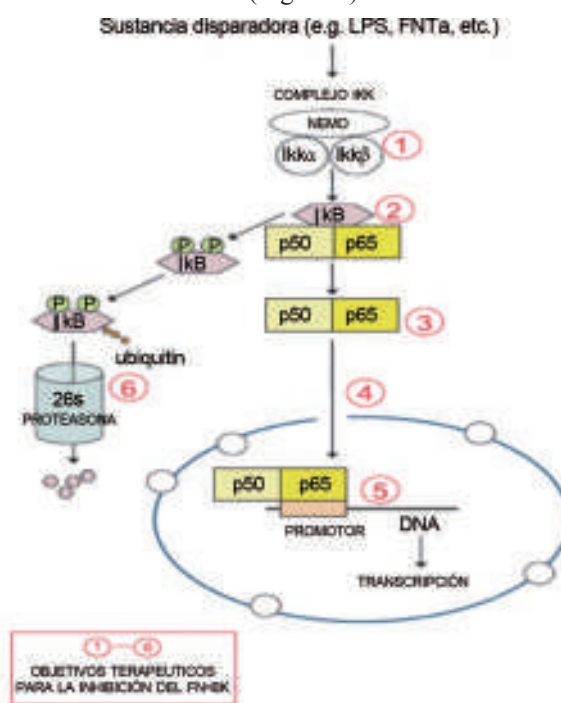


Figura 1. Alteración en las vías de señalización de la insulina. Modificada de la referencia 1.

Sin embargo, una alteración en la vía PI3K no implica, necesariamente, que las otras vías de señalización de la insulina son igualmente insensibles. En efecto, la señalización mediante la cascada Ras-MAPK, por ejemplo, vía Erk 1 y Erk 2, puede mantener su sensibilidad normal. En ciertos tipos celulares la hiperinsulinemia compensatoria puede ejercer acciones mitogénicas, mientras que las acciones metabólicas dependientes de PI3K están suprimidas. Esta discrepancia puede ocurrir en las células del músculo liso vascular y en las células de los capilares endoteliales de pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad.^{24,28}

Mecanismos de toxicidad de la glucosa

La bicapa lipídica de la membrana celular sólo permite la entrada de glucosa a través de una familia de transportadores de glucosa. El principal grupo conduce la glucosa por difusión facilitada y consiste de GLUT- 1, 2, 3 y 4. Cada una de estas proteínas o GLUT tiene distinta especificidad de sustrato, cinética, y distribución en distintos tejidos, lo que dicta su rol funcional.³⁸ El GLUT-1 simplemente se expresa y se le encuentra en altas concentraciones en el cerebro, eritrocito y células endoteliales. El GLUT-1 proporciona una vía basal de entrada a la glucosa con una constante de Michaelis-Menten para la glucosa de 20 mmol/L en condiciones fisiológicas. En condiciones de hiperglucemia existe regulación a la baja (*down-regulation*) lo que reduce el transporte de glucosa.³⁸ El GLUT-2 tiene baja afinidad y alta capacidad transportadora (km 42 mmol/L) y se encuentra en el riñón, intestino delgado, hígado y en las células beta pancreáticas, donde actúa como un sensor de glucosa, lo que a su vez lo hace eficaz como transportador. El GLUT-3 posee una alta afinidad como transportador de glucosa (km 10 mmol/L) y se encuentra en las neuronas. El GLUT-4 tiene una alta afinidad por la glucosa en respuesta a la insulina (km 2-10 mmol/L), este transportador se encuentra en el músculo esquelético, músculo cardíaco y los adipocitos.³⁸

Durante el estrés, los mediadores inflamatorios promueven una sobreexpresión de los transportadores GLUT-1 y GLUT-3, por medio de esto incrementan la entrada de glucosa a una amplia variedad de células.^{39,40} (Figura 2)

Las citocinas, la angiotensina II, la endotelina-1, el VEGF, TGF- β y la hipoxia promueven la regulación a la alta de la expresión del GLUT-1 y GLUT-3 en la membrana celular de diferentes tipos de células, como el endotelio, neuronas, astrocitos, células epiteliales alveolares y cé-

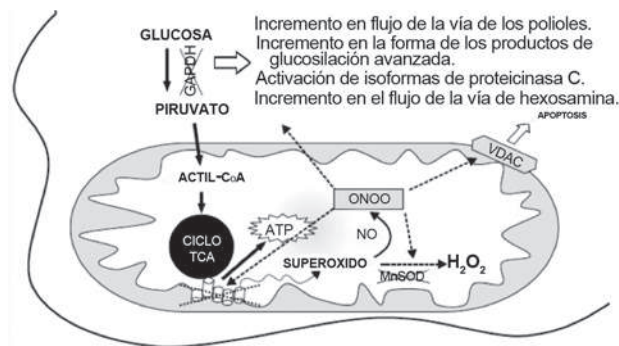


Figura 2. Mecanismos de la hiperglucemia inducida por estrés. Los cambios que ocurren durante el estrés (recuadro oscuro), causan resistencia a la insulina (X) en el hígado (estimula la glucogenólisis) y en los tejidos periféricos (reduciendo la entrada de glucosa y estimulando la gluconeogénesis). La terapia insulínica (línea discontinua) revierte la resistencia periférica pero no la resistencia hepática a la insulina. Modificada de: Ricardo García Branco.

lulas del músculo liso vascular. Esta respuesta al estrés puede anular la protección normal de las células contra la hiperglucemia, lo que permite una sobrecarga celular de glucosa. Por lo tanto, el paciente en estado crítico se caracteriza por tener concentraciones circulantes altas de estos reguladores; todos los sistemas orgánicos que utilizan glucosa de forma pasiva pueden tener, teóricamente, alto riesgo de glucotoxicidad directa. En contraste, el músculo esquelético y el miocardio, que toman la glucosa de manera normal, predominantemente vía el transportador dependiente de insulina GLUT-4, pueden estar relativamente protegidos contra los efectos tóxicos de la glucosa circulante.^{42, 43}

Estos cambios pueden alterar el *down-regulation* fisiológico del GLUT-1 que aparece de manera normal en la hiperglucemia, lo que expone a la célula a mayor entrada de glucosa y, por ende, a glucotoxicidad.¹

Durante el metabolismo aeróbico de la glucosa, la cadena respiratoria mitocondrial produce pequeñas cantidades de superóxido, que posteriormente son detoxificadas por la enzima manganeso superóxido dismutasa (MnSOD). Durante la hiperglucemia, la producción de superóxido se incrementa lo que aunado al óxido nítrico (aumentado en el estrés) forma peroxinitrito. Esto induce nitración de los complejos mitocondriales I y IV, MnSOD, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y canales aniónicos dependientes de voltaje. Estos cambios, finalmente, tienen efectos de deterioro (por ejemplo, supresión de la cadena mitocondrial de transferencia de electrones, alteración de

la detoxificación del superóxido, lanzadera de glucosa dentro de vías tóxicas e incremento de la apoptosis) y sugiere que la hiperglucemia puede ser tóxica para las células.^{1,41} (Figura 3)

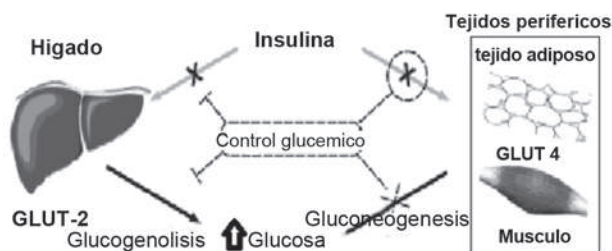


Figura 3. Mecanismos de toxicidad de la glucosa. Modificado de Rolo y Palmeira y van der Berghe.

De manera sistemática la hiperglucemia influye directamente en la respuesta al estrés e incrementa la concentración de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6), altera la quimiotaxis de los neutrófilos, la fagocitosis y disminuye la respuesta de la microvasculatura.^{1,42}

El TNF- α es una citocina trimérica de 51 Kd, formada por la combinación de tres monómeros de proteínas de 17 Kd, inactivos y solubles, que se secreta por los monocitos, macrófagos y células T. El gen que codifica estos monómeros se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, dentro del complejo mayor de histocompatibilidad. El TNF- α se une con afinidad similar a dos receptores (proteínas de 55 Kd y 75 Kd, también conocidas como TNF-R1 y TNF-R2, respectivamente). La unión del TNF- α al TNF-R1 resulta en una serie de eventos intracelulares que culminan en la activación de dos factores de transcripción mayores: el factor nuclear κ B y c-Jun, que inducen genes responsables de un amplio rango de actividades biológicas que incluyen: crecimiento celular y muerte, desarrollo, oncogénesis, respuesta inmunitaria, inflamatoria y respuesta al estrés.^{5,7,8}

En general, la familia del factor de transcripción nuclear kappa β (NF- κ B) consiste en cinco diferentes miembros de proteínas denominados: p65 (RelA), c-Rel, RelB, p50 y p52.¹⁰ Todas estas proteínas se caracterizan por una estructura que conserva un extremo amino terminal de 300 aminoácidos que contiene dominios específicos que permiten la dimerización, localización nuclear y unión al ADN. De estos miembros de la familia NF- κ B, sólo las proteínas p65, c-Rel y RelB, son capaces de activar de manera directa la transcripción de genes.¹⁰ (Figura 4)

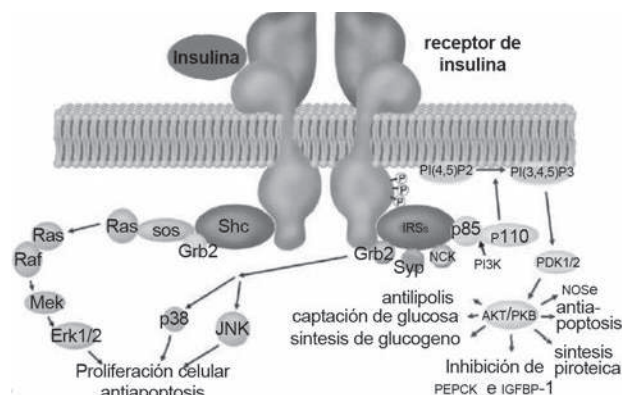


Figura 4. Activación clásica del factor nuclear kappa beta. Modificada de: I. Atreya.

Evidencia actual del control de la glucemia en el paciente crítico: tratamiento intensivo vs tratamiento convencional

El tratamiento de la hiperglucemia de estrés es uno de los aspectos más estudiados y controvertidos en la Medicina Crítica de los últimos años. Se han desarrollado diferentes estrategias para lograr el control de la glucemia en el paciente crítico. Sin embargo, a partir del primer estudio de Leuven¹¹ la normoglucemia (independientemente del valor considerado como tal) en el paciente crítico se ha obtenido mediante la infusión intravenosa de insulina.

En el año 2001, Van den Berghe y sus colaboradores,¹¹ en 1,548 pacientes quirúrgicos críticos compararon el control estricto de la glucemia (80-110 mg/dL) frente a un objetivo convencional (180-200 mg/dL) y demostraron que el control estricto se asociaba con reducción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos de 43% (de 8 a 4.6%; $p < 0.04$). Esta ventaja era más notable en los pacientes que requerían más de cinco días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, en quienes la reducción de la mortalidad fue de 20.2 a 10.6% ($p=0.005$). Los autores demostraron una reducción de la mortalidad hospitalaria de 10.9 a 7.2% ($p=0.01$) y de 26.3 a 16.8% ($p=0.01$) en los pacientes con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos a los que se les realizó control estricto.¹¹

Asimismo, el tratamiento intensivo con insulina se asoció con reducción de 46% en la incidencia de bacteriemia, 41% de insuficiencia renal aguda que requería hemofiltración, 44% de polineuropatía del paciente crítico y 50% de transfusiones de eritrocitos. Sin embargo,

el estudio Leuven¹ ha recibido importantes críticas, por ejemplo, la administración de una importante carga de glucosa parenteral (8-12 g/h, 200-300 g/día) el día uno de ingreso a la UCI, como una práctica habitual, que no está indicada y que, *per se*, es capaz de agravar la hiperglucemia. La incidencia de hipoglucemia grave fue cinco veces mayor en el grupo de tratamiento intensivo (5.2 vs 0.85%) y, en particular, en pacientes que no supervivieron a la enfermedad crítica, lo que significó una crítica mayor a la estrategia de control estricto de la glucemia.¹¹ Finalmente, 63% de los participantes en cada grupo eran pacientes de cirugía cardíaca, en tanto que la puntuación APACHE II al ingreso fue baja (media de 9, límites entre 7 y 13).¹¹

El estudio Leuven 2,¹⁹ publicado en el año 2006 evaluó los efectos del control estricto de la glucemia en pacientes críticos, mediante la aplicación del protocolo del estudio Leuven 1. El análisis de los 1,200 pacientes no demostró una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria (40 vs 37.3% con un valor $p = 0.33$ en los grupos control y terapéutico, respectivamente).¹⁹ Sin embargo, la incidencia de insuficiencia renal aguda se redujo de 8.9 a 5.9% ($p = 0.04$), así como también se redujeron el tiempo de ventilación mecánica ($p=0.03$) y la estancia en la unidad de cuidados intensivos ($p=0.04$).¹⁹ Este estudio demostró una reducción significativa de la mortalidad entre los pacientes que permanecían más de tres días en la unidad de cuidados intensivos (52.5 vs 43%; $p=0.009$). Este grupo de estancia prolongada también tuvo una reducción en la incidencia de insuficiencia renal aguda (12.6 vs 8.3%; $p=0.05$), duración de la ventilación mecánica ($p < 0.001$), días de permanencia en la unidad de cuidados intensivos ($p=0.002$) y estancia hospitalaria ($p < 0.001$).¹⁹

En el año 2006, Van den Berghe y sus coautores²⁸ publicaron los resultados del análisis de los dos estudios Leuven. Los resultados de este análisis revelan que el tratamiento intensivo con insulina reduce la morbilidad y la mortalidad del paciente crítico, en especial cuando el tratamiento se mantiene durante al menos tres días.²⁸ Este análisis concluyó que tales ventajas eran independientes de la carga de glucosa parenteral y que ese tratamiento no era nocivo en los pacientes tratados durante menos de tres días. Por su parte, todos los grupos de pacientes críticos se beneficiaron del tratamiento intensivo, excepto los previamente diabéticos.²⁸

Sin embargo, la evidencia reciente se contrapone con lo establecido. En el año 2009 se publicaron los resultados

del estudio multicéntrico Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR),³⁰ hasta el momento actual los estudios más importantes de control de la glucemia en pacientes críticos son los de la Australia and New Zealand Intensive Care Society y los de los Canadian Critical Care Groups. Este estudio incluyó a 6,104 pacientes con el objetivo de evaluar la repercusión en dos rangos de glucemia: 80-110 mg/dL y 140-180 mg/dL en la mortalidad a 90 días. El análisis de los resultados revela que hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto estancia en la unidad de cuidados intensivos ($p=0.84$), estancia hospitalaria ($p=0.86$), días de ventilación mecánica ($p=0.56$) y uso de técnicas de reemplazo renal ($p=0.39$).³⁰ Por su parte, la incidencia de hipoglucemia grave (glucemia < 0 de 40 mg/dL) en 206 de los 3,016 pacientes (6.8%) del grupo de tratamiento intensivo frente a 15 pacientes (0.5%) de los 3,014 en el grupo de tratamiento convencional ($p < 0.001$). La mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo fue significativamente mayor que en el grupo de tratamiento convencional (27.5 vs 24.9%; $p=0.02$). Asimismo, no hubo diferencias en la mortalidad entre los pacientes críticos quirúrgicos y médicos (OR en los grupos intensivo y convencional fue de 1.31 y de 1.07, respectivamente; $p=0.1$). Los resultados del NICE-SUGAR permiten concluir que un objetivo convencional de glucemia (menor de 180 mg/dL) se asocia con menor mortalidad que un objetivo intensivo.³⁰

El estudio multicéntrico alemán Efficacy of Volume Substitution and insulin Therapy in severe Sepsis³¹ asignó aleatoriamente a pacientes para mantener normoglucemia mediante tratamiento intensivo o tratamiento convencional con insulina asociado con Pentastarch (hidroxietil almidón) al 10%. El estudio se interrumpió luego de haber reclutado 537 pacientes debido a la idéntica mortalidad a 28 días de seguimiento en ambos grupos y a la mayor incidencia de hipoglucemia grave en el grupo de control estricto (10.7 vs 4.1%; $p < 0.001$) y de episodios adversos graves vinculados con la hipoglucemia (10.9 vs 5.2%; $p=0.01$).³¹

Otro estudio europeo multicéntrico, llamado GluControl,³² se interrumpió tempranamente debido a la elevada incidencia de hipoglucemia en el grupo de tratamiento intensivo (8.7 vs 2.7: $p < 0.0001$) y mortalidad similar (15.3 vs 17.2%).

Arabi y su grupo³³ distribuyeron al azar a 523 pacientes críticos a un objetivo de tratamiento intensivo: 80-110

mg/dL o convencional: 180-200 mg/dL. Los resultados demuestran que no existen diferencias entre ambos grupos en la mortalidad ($p=0.30$), aunque la incidencia de hipoglucemia fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento intensivo (28.6 vs 3.1%; $p<0.0001$).

Las últimas recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign (2008)³⁴ recomendaron mantener concentraciones de glucemia inferiores a 150 mg/dL (recomendación grado 2C). Asimismo, las referidas guías recomiendan administrar glucosa parenteral mientras se infunde insulina, se monitoriza con glucemias seriadas cada hora o dos horas hasta estabilizar la glucemia y se continúa luego con controles seriados cada cuatro horas (recomendación grado 1C).

Krinsley y sus colaboradores proponen una estrategia *stepwise* para controlar la glucemia denominada “control efectivo y seguro de la glucemia”.³⁵ Esta estrategia persigue como objetivo, el control de la incidencia de hiperglucemia y reduce los efectos adversos de la hipoglucemia. Para lograr este objetivo se indica, como máxima concentración de glucemia 150 mg/dL. Este objetivo se basa en estudios retrospectivos que describen un incremento de la mortalidad con concentraciones de glucemia superiores a dicha cifra.³⁵ Un metanálisis recientemente publicado,³⁶ que incluye los resultados del estudio NICE-SUGAR concluye que en una unidad de cuidados intensivos médica el tratamiento intensivo con insulina no es capaz de disminuir la mortalidad (RR: 1.00; IC 95%: 0.78-1.28), en tanto que en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica la referida estrategia podría ser de utilidad (RR: 0.63; IC 95%: 0.44-0.91).³⁶ El análisis de los resultados de este metanálisis permite concluir que el tratamiento intensivo con insulina no parece tener una repercusión positiva en la mortalidad del paciente crítico e incrementa de modo significativo la incidencia de hipoglucemia.³⁶

Las actuales recomendaciones de la American Diabetes Association y la American Association of Endocrinologists³⁷ se basan en los siguientes puntos para el control de la glucemia en el paciente crítico:

1. Iniciar con infusión de insulina cuando la glucemia sea mayor de 180 mg/dL.
2. La concentración óptima de glucemia debe ser de 140-180 mg/dL.
3. La insulina intravenosa en infusión continua es el método de elección para el control de la glucemia.

4. En cada unidad de cuidados intensivos es necesario diseñar e implantar protocolos de control de la glucemia.

5. La monitorización de la glucemia es decisiva para minimizar el riesgo de hipoglucemia y optimizarla.

Así, pues, de acuerdo con la evidencia actual, los límites óptimos de glucemia en pacientes críticos deben encontrarse entre 140 y 180 mg/dL.³⁷

REFERENCIAS

1. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187-1195.
2. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med Intensiva* 2009.
3. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;31:1769-1776.
4. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten E, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006;55: 1096-1105.
5. Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, et al. Human tumor necrosis factor: production, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1985;260:2345-2354.
6. Corstjens AM, Van der Horst IC, Zijlstra JG, Groeneveld AB, Zijlstra F, Tulleken JE, et al. Hyperglycaemia in critically ill patients: Marker or mediator of mortality? *Crit Care* 2006;10:216.
7. Smith RA, Baglioni C. The active form of tumor necrosis factor is a trimer. *J Biol Chem* 1987;262:6951-6954.
8. Van Deventer SJ. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997;40:443-448.
9. Kreutziger J, Wenzel V, Kurz A, Constantinescu MA. Admission blood glucose is an independent predictive factor for hospital mortality in polytraumatized patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1234-1239.
10. Atreya IR, Atreya MF. NF- κ B in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine* 2003;253:591-596.
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
12. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000.
13. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycaemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107-124.
14. Van den Berghe G, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1311-1323.
15. Van den Berghe G, et al. Paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:183-192.

16. Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism* 1979;28:210-220.
17. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M. Effects of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987;317:403-408.
18. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995;98:75-84.
19. Grimbé RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:551-559.
20. Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:377-383.
21. Senn JJ, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003;278:13740-13746.
22. Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002;277:42394-42398.
23. McCowen KC, et al. Sustained endotoxemia leads to marked down-regulation of early steps in the insulin-signaling cascade. *Crit Care Med* 2001;29:839-846.
24. Jiang ZY, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest* 1999;104:447-457.
25. Devos P, Chiolerio R, Van den Berghe G, Preiser JC. Glucose, insulin and myocardial ischemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:131-139.
26. Rovilas A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:335-342.
27. Oddo M, Schmidt JM, Mayer S, Chiolerio RL. Glucose control after severe brain injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:134-139.
28. Van den Berghe G, Wilmer A, Milantsl, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/ surgical intensive care units: Benefit versus harm. *Diabetes* 2006;55:3151-3159.
29. Reed CC, Stewart RM, Sherman M, Myers JG, Corneille MG, Larson N, et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Surg Coll* 2007;204:1048-1054.
30. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-1297.
31. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pent starch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139.
32. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glu Control Study. *Intensive Care Med* 2009;35:1738-1748.
33. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3190-3197.
34. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
35. Krinsley JS, Preiser JC. Moving beyond tight glucose control to safe effective glucose control. *Crit Care* 2008;12:149.
36. Griesdale DEG, De Souza RJ, Van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821-827.
37. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on in patient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-1131.
38. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:248-257.
39. Pekala P, Marlow M, Heuvelman D, Connolly D. Regulation of hexose transport in aortic endothelial cells by vascular permeability factor and tumor necrosis factor-alpha, but not by insulin. *J Biol Chem* 1990;265:18051-18054.
40. Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol* 2001;167:7001-7008.
41. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;212:167-78.
42. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004;30:748-756.
43. Pekala P, Marlow M, Heuvelman D, Connolly D. Regulation of hexose transport in aortic endothelial cells by vascular permeability factor and tumor necrosis factor-alpha, but not by insulin. *J Biol Chem* 1990;265:18051-18054.
44. Sanchez-Alvarez R, Tabernero A, Medina JM. Endothelin-1 stimulates the translocation and upregulation of both glucose transporter and hexokinase in astrocytes: relationship with gap junctional communication. *J. Neurochem* 2004; 89:703-714.

Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad

Luis Fernando García-Frade-Ruiz,¹ Emmanuel Solís-Ayala²

RESUMEN

Uno de los más grandes avances en la medicina de los últimos años se relaciona con la coagulación y el mejor entendimiento del origen del trombo y la generación de nuevos agentes antitrombóticos. Los inhibidores directos de la trombina, incluido al dabigatrán, muestran una relación lineal y dosis-dependiente con el tiempo de ecarina, mientras que la medición de la actividad anti-factor Xa es la mejor forma de realizar el adecuado monitoreo de los inhibidores directos del factor X, como: rivaroxabán y apixabán. No obstante las múltiples ventajas de los nuevos anticoagulantes y que en sus estudios hubo inferioridad frente a la enoxaparina, parecen aún no desplazar a ésta como primera recomendación para prevención de enfermedad tromboembólica venosa en la cirugía ortopédica mayor. Al ser la fibrilación auricular una arritmia cuya incidencia aumenta conforme más edad se tiene, los nuevos anticoagulantes se convierten en una opción adecuada de tratamiento para pacientes con múltiples enfermedades, por su baja interacción farmacológica y porque han comenzado a desplazar a la warfarina para esta indicación, inclusive en las guías.

Palabras clave: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, cirugía ortopédica mayor, fibrilación auricular no valvular.

ABSTRACT

Without a doubt, one of the greatest advances in medicine in recent years has been related to coagulation, not only understanding the etiology of thrombogenesis, but also in the development of new antithrombotic drugs. Direct inhibitors of thrombin such as dabigatran shows a straight and a dose dependent relationship with Ecarin clotting time; the measurement of anti-Xa activity is the best way of monitor direct inhibitors of X factor, such as rivaroxaban and apixaban. However the several advantages of the new anticoagulants compared to enoxaparin, seems to be not enough for putting aside enoxaparin as the first choice medication in the prevention of VTE in mayor orthopedic surgery. As atrial fibrillation increases its incidence with age, new anticoagulants became a good choice of treatment in the patient with multiple pathologies due to its low pharmacological interactions, and also, they are beginning to overcome warfarin for this pathology even in guidelines.

Key words: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, mayor orthopedic surgery, non valvular atrial fibrillation

El fenómeno trombótico, de manera general, es la principal causa de mortalidad en países del primer mundo y, también, en el nuestro. Sin duda, uno de los más grandes avances en la Medicina de los últimos años es el relacionado con la coagulación en lo que se refiere a su mejor entendimiento de la etiología del trombo

y con la generación de nuevos agentes antitrombóticos. Durante 60 años sólo se contó con los antagonistas de la vitamina K, como opciones de anticoagulantes orales. Sin embargo, su prescripción requiere monitoreo del grado de anticoagulación mediante la determinación frecuente del *INR* (*International Normalized Ratio*). Sus interacciones alimenticias y farmacológicas son innumerables, incluidos los medicamentos de uso frecuente en la práctica clínica; esto implica niveles de INR fuera del rango terapéutico. Esas características en los antagonistas de la vitamina K han provocado la necesidad de nuevos anticoagulantes orales, de los que comentaremos sus características generales en este artículo.

Los nuevos anticoagulantes orales

Entre los nuevos anticoagulantes orales existen dos grupos: los inhibidores directos de la trombina y los inhibidores directos del factor Xa. Entre los primeros está el ximela-

¹ Medicina Interna.

² Residente de Medicina Interna.
Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

Correspondencia: Dr. Luis Fernando García-Frade Ruiz. Camino a Santa Teresa 1055, México 10700 DF. Correo electrónico: doctorfrade@gmail.com

Recibido: 15 de noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: García-Frade-Ruiz LF, Solís-Ayala E. Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad. Med Int Mex 2013;29:171-178.

www.nietoeditores.com.mx

gatrán, que se retiró del mercado por su hepatotoxicidad y el etexilato de dabigatrán. Como inhibidores directos del factor Xa existen el rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán, otamixabán, erixabán, LY517717 y el YM150.¹ De estos últimos, la mayor parte están en distintas fases de investigación, por lo que en este artículo se comentarán las características de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

Farmacocinética y farmacodinamia

La trombina es un agonista de la activación plaquetaria y decisiva en el paso de fibrinógeno a fibrina en la fase plasmática de la coagulación. El etexilato de dabigatrán inhibe, de forma directa y reversible, a la trombina; es hidrolizado por esterasas plasmáticas a su forma activa, posterior a su absorción intestinal. Para su adecuada absorción, el etexilato de dabigatrán requiere un medio ácido, por eso la cápsula contiene microesferas cubiertas por el fármaco y un centro de ácido tartárico. Esta característica explica la mayor incidencia de dispepsia *versus* warfarina y, si bien el uso concomitante con inhibidores de bomba de protones reduce la biodisponibilidad en cerca de 20%, no es clínicamente significativo y, por tanto, no es necesario ajustar la dosis.^{2,3}

El factor X constituye el punto en el que convergen las vías intrínseca y extrínseca de la fase plasmática de la coagulación, que conforma la vía común. Apixabán y rivaroxabán son inhibidores directos altamente selectivos del factor Xa. Los nuevos anticoagulantes orales tienen un rápido inicio de acción y vidas medias más cortas que los antagonistas de la vitamina K, lo que les confiere otra ventaja cuando los pacientes requieren ser intervenidos quirúrgicamente.

Para la dosis de rivaroxabán de 10 mg, la absorción oral es casi completa y la biodisponibilidad oral alta (80-100%), con independencia de las condiciones de ayuno-alimento. Para el comprimido de 20 mg, en condiciones de ayuno y por el grado reducido de absorción, se determinó una biodisponibilidad oral de 66%, por lo que los comprimidos de 15 y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Eliminación e interacciones

El 80% de dabigatrán se elimina por la orina, mientras que sólo 33 y 25% de rivaroxabán y apixabán, respectivamente; el resto los convierte el citocromo P450 a sus metabolitos inactivos. Los tres anticoagulantes son sustratos de la

glicoproteína-p (p-gp) lo que provoca que fármacos como el verapamilo, claritromicina y amiodarona interactúen de manera principal con el dabigatrán, por eso esta última requiere ajuste de la dosis en los pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente. Rivaroxabán interactúa con ketoconazol y ritonavir, los que aumentan la concentración del anticoagulante.²

El dabigatrán se une menos a las proteínas plasmáticas, en comparación con rivaroxabán y apixabán y, por lo mismo, puede dializarse, lo que brinda una ventaja en casos de hemorragia severa.²

En el Cuadro 1 se muestran las características farmacocinéticas de los nuevos anticoagulantes orales. Es fundamental conocer su vida media y de eliminación.

Cuadro 1. Características farmacocinéticas de los nuevos anticoagulantes orales

	<i>Dabigatrán</i>	<i>Rivaroxabán</i>	<i>Apixabán</i>
Prodroga	Etexilato de dabigatrán	No	No
Pico máximo h	0.5-2	2-4	3-4
Vida media plasmática h	12-14	9-13	8-15
Eliminación renal	80%	33%	25%
Hígado CYP3A4	No	Si	Si
Sustrato gp-p	Si	Si	Si
Unión a proteínas	35%	95%	87%

Fuente: referencia 2

Nuevos anticoagulantes orales y tiempo de coagulación

El tiempo de protrombina (TP/INR) mide la vía extrínseca o dependiente de un factor tisular y, por lo mismo, es sensible a la deficiencia de factores de vitamina K dependientes (II, VII, IX y X), de los que su activación se ve inhibida por los antagonistas de la vitamina K y en donde el INR refleja el grado de anticoagulación sólo de esos fármacos. Sin embargo, el tiempo de protrombina no es útil para estimar el grado de anticoagulación con los nuevos anticoagulantes orales. El tiempo parcial de tromboplastina mide las vías intrínseca y común de la fase plasmática de la coagulación y, así, la integridad de todos los factores, excepto del VII y XIII. El tiempo parcial de protrombina no se muestra lineal a ciertas concentraciones de dabigatrán, por lo que puede ser una herramienta cualitativa más no cuantitativa del inhibidor directo de la trombina. Si bien rivaroxabán también modifica el

tiempo parcial de protrombina, éste tampoco es sensible para su adecuado monitoreo. El tiempo de trombina mide el paso de fibrinógeno a fibrina y, por tanto, se altera en presencia del inhibidor directo de la trombina. Un tiempo de trombina en rango normal puede traducir poca o nula existencia de dabigatrán.²

Los inhibidores directos de la trombina, incluido dabigatrán, tienen una relación lineal y dosis dependiente con el tiempo de ecarina (*ECT*). Éste proporciona información basada en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán; sin embargo, aún no se comercializa.²

Apixabán es un inhibidor directo del factor Xa, similar a rivaroxabán, que también modifica los tiempos de coagulación; sin embargo, es la medición de la actividad anti-factor Xa la manera de realizar el adecuado monitoreo de ambos anticoagulantes.²

Las ventajas de los nuevos anticoagulantes orales en relación con los antagonistas de la vitamina K son sus dosis fijas, su efecto anticoagulante predecible y que no requieren monitoreo con estudios de laboratorio.

En el Cuadro 2 se muestra la utilidad del tiempo de coagulación de cada uno de los nuevos anticoagulantes orales.

Tratamiento de los efectos adversos

Por ahora no se dispone de un antídoto específico para alguno de los tres nuevos anticoagulantes orales; sin embargo, en la actualidad se investiga un antídoto para dabigatrán con anticuerpos monoclonales.

En el caso de dabigatrán puede recurrirse al carbón activado, siempre que éste se hubiera ingerido en las dos horas previas. Como dabigatrán tiene baja unión a las proteínas plasmáticas puede dializarse en caso de hemorragia clínicamente significativa, porque 62% del producto se remueve a las dos horas y 68% a las cuatro horas del

procedimiento. Existen reportes de la recomendación de utilizar concentrados de complejo de protrombina (PCC) y factor VII recombinante (VIIa).²

Para rivaroxabán también puede utilizarse carbón activado, para disminuir su absorción gastrointestinal; sin embargo, a diferencia de dabigatrán, ni rivaroxabán ni apixabán pueden dializarse por su alta unión a las proteínas plasmáticas. Para ambos anticoagulantes, quizá los concentrados de complejo de protrombina puedan ser de utilidad.²

Estudios clínicos

Todos los nuevos anticoagulantes orales se han estudiado de manera sistemática y secuencial en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, en reemplazo total de cadera y de rodilla, posteriormente en fibrilación auricular no valvular, después en enfermedad tromboembólica venosa establecida (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar), en prevención secundaria de enfermedad tromboembólica venosa y actualmente todos se encuentran en fase III de estudio en enfermedad coronaria. Enseguida se muestran algunos resultados de estudios fase III finalizados más relevantes en relación con la cirugía ortopédica mayor y la fibrilación auricular no valvular con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

Los nuevos anticoagulantes orales en cirugía ortopédica mayor

Por lo que se refiere a la prevención de enfermedad tromboembólica venosa en reemplazo total de cadera y de rodilla, los tres anticoagulantes se compararon con enoxaparina. Los estudios RE-MODEL y RE-NOVATE son de dabigatrán, RECORD de rivaroxabán y ADVANCE de apixabán.⁴⁻¹¹ Los tres nuevos anticoagulantes orales no mostraron inferioridad frente a la heparina de bajo peso molecular, por eso la Food and Drug Administration (*FDA*) aprobó la prescripción de rivaroxabán para esta indicación y la comunidad Europea al apixabán.

¿Qué recomiendan las guías en cirugía ortopédica mayor?

La novena edición de las guías del American College of Chest Physicians (ACCP), publicadas en el año 2012, hacen la siguiente recomendación:

“En pacientes a quienes se hará reemplazo total de cadera o de rodilla se sugiere la heparina de bajo peso molecular, en vez de otros agentes y como alternativas:

Cuadro 2. Pruebas de laboratorio: nuevos anticoagulantes orales

Utilidad	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Fuerte	TEC	Anti-factor Xa	Anti-factor Xa
	TT		
	TPT	TPT, TP	
Débil	TP/INR		

TEC: tiempo de ecarina, TT: tiempo de trombina, TPT: tiempo parcial de tromboplastina, TP: tiempo de protrombina, INR: International Normalized Ratio.

Fuente: referencia 2

fondaparinux, apixabán, dabigatrán, rivaroxabán (todos Grado 2B), dosis ajustada de antagonistas de la vitamina K o aspirina (todos Grados 2C).¹²

“En pacientes que van a cirugía ortopédica mayor y declinan o no cooperan con las inyecciones, se recomienda apixabán o dabigatrán (alternativamente rivaroxabán o dosis ajustadas de antagonistas de la vitamina K si apixabán o dabigatrán no están disponibles) más que formas alternativas de profilaxis (todos Grado 1B).¹²

Nuevos anticoagulantes orales para pacientes con fibrilación auricular no valvular

Los tres anticoagulantes ya finalizaron sus estudios fase III en prevención de evento vascular cerebral y embolismo sistémico, en pacientes con fibrilación auricular no valvular; enseguida se mencionan las características más relevantes.

En RE-LY se estudiaron dos dosis de dabigatrán, mientras que en ROCKET AF y en ARISTOTLE se estudiaron rivaroxabán y apixabán *versus* warfarina.

Características y resultados de los estudios

RE-LY involucró a 18,113 pacientes que recibieron una de tres opciones: dabigatrán 110 mg dos veces al día (Dd), dabigatrán 150 mg Dd o dosis ajustadas de warfarina (INR 2.0-3.0). El promedio en la clasificación de CHADS-2 fue de 2.1. El 20.1% de los pacientes tenía antecedentes de evento vascular cerebral isquémico o isquemia cerebral transitoria (ICT). El punto primario de eficacia (evento vascular cerebral o embolismo sistémico) ocurrió en 183 pacientes con dabigatrán 110 mg Dd (1.54%/año), en 134 pacientes con dabigatrán 150 mg Dd (1.11%/año) y en 202 pacientes con warfarina (1.71%/año). Dabigatrán a ambas dosis no fue inferior a la warfarina y la dosis de 150 mg Dd fue, incluso, superior. La hemorragia mayor se presentó en 342 pacientes con dabigatrán 110 mg Dd (2.87%/año), en 399 pacientes con dabigatrán 150 mg Dd (3.32%/año) y en 421 pacientes con warfarina (3.57%/año).^{13,16-19}

Conclusión

RE-LY mostró que dabigatrán a la dosis de 110 mg Dd no fue inferior a la warfarina en la prevención de evento vascular cerebral isquémico y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, mientras

que dabigatrán 150 mg Dd fue superior a la warfarina, sin diferencia en el riesgo de hemorragia mayor.^{13,16-19}

ROCKET AF involucró a 14,264 pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día (Ud) (15 mg Ud en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 49 mL/min) o dosis ajustada de warfarina, (INR 2.0-3.0). El promedio en la clasificación de CHADS fue de 3.5. La mayoría de los pacientes (54.8%) tuvo evento vascular cerebral previo, ICT o embolismo sistémico. El punto primario de eficacia (evento vascular cerebral isquémico o embolismo sistémico) ocurrió en 188 pacientes con rivaroxabán (1.7%/año) y en 241 pacientes con warfarina (2.2%/año). La hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante ocurrió en 1,475 pacientes con rivaroxabán y en 1,449 pacientes con warfarina.^{14,16-19}

Conclusión

ROCKET AF mostró que rivaroxabán no fue inferior a la warfarina en la prevención de evento vascular cerebral o embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, sin diferencia en el riesgo de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante.^{14,16-19}

ARISTOTLE incluyó a 18,201 pacientes que recibieron apixabán 5 mg Dd (2.5 mg Dd con más de dos de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL) o dosis ajustadas de warfarina (INR 2.0-3.0). El promedio en la clasificación de CHADS-2 fue de 2.1. El 19% de los pacientes tenía antecedente de evento vascular cerebral isquémico o ICT. El punto primario de eficacia (evento vascular cerebral isquémico o embolismo sistémico) ocurrió en 212 pacientes con apixabán (1.27%/año) y en 265 pacientes con warfarina (1.6%/año). La hemorragia mayor ocurrió en 327 pacientes con apixabán (2.13%/año) y en 462 pacientes con warfarina (3.09%/año).¹⁵⁻¹⁹

Conclusión

ARISTOTLE mostró que apixabán fue superior a la warfarina en la prevención de evento vascular cerebral isquémico o embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con menores sangrado y mortalidad.¹⁵⁻¹⁹

En las Figuras 1-7 se muestran los resultados de los tres estudios clínicos.

¿Qué recomiendan las guías en fibrilación auricular no valvular?

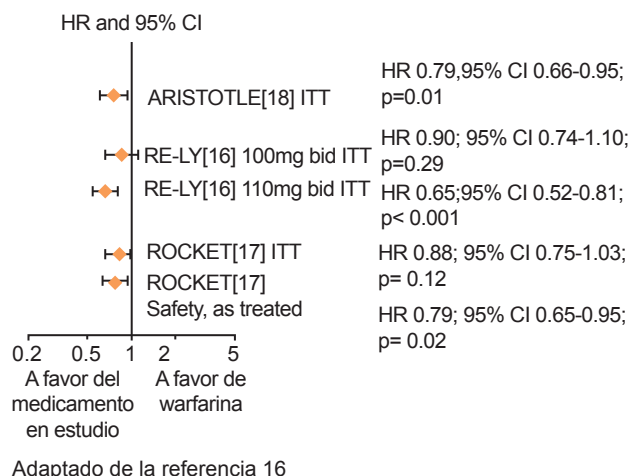


Figura 1. Eficacia en los objetivos primarios

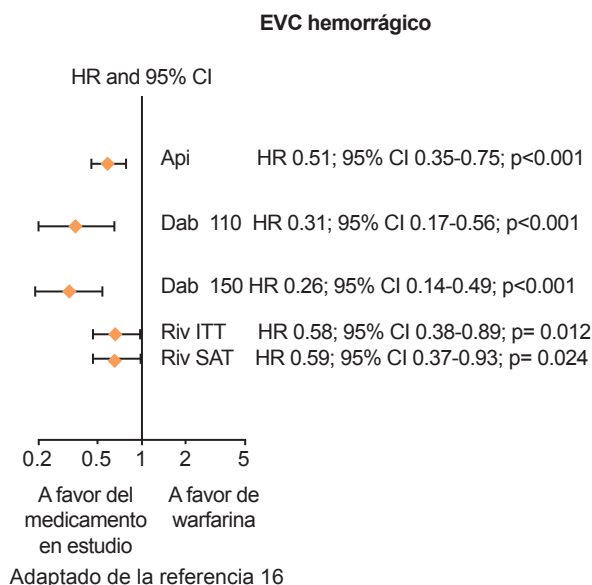


Figura 3. Complicaciones hemorrágicas

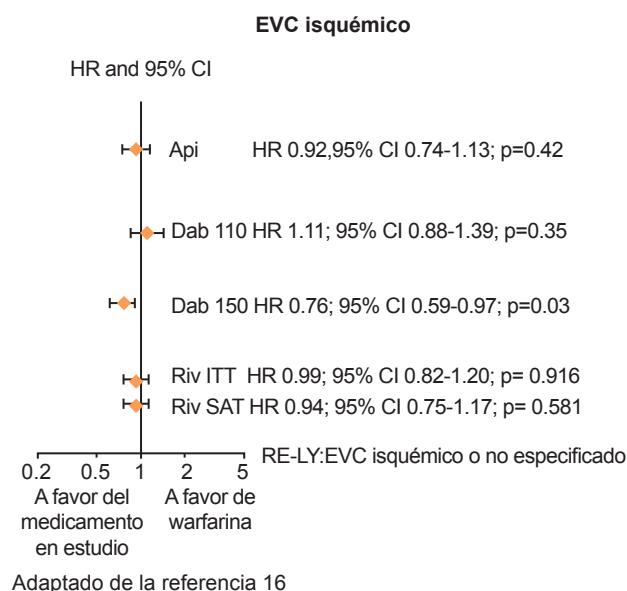


Figura 2. Eficacia en evento vascular cerebral isquémico

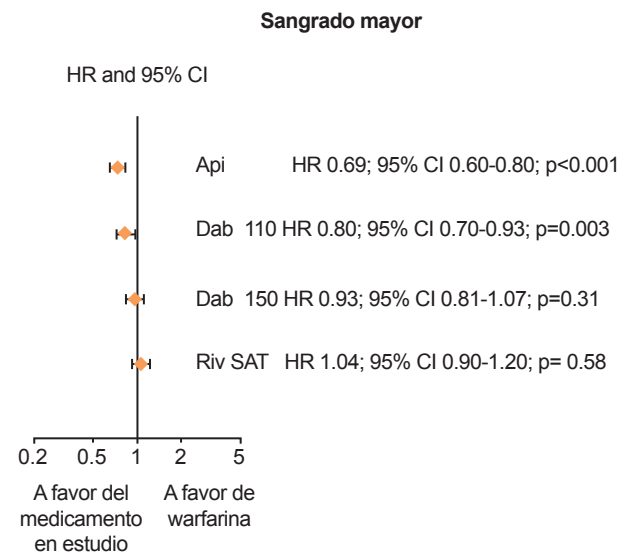
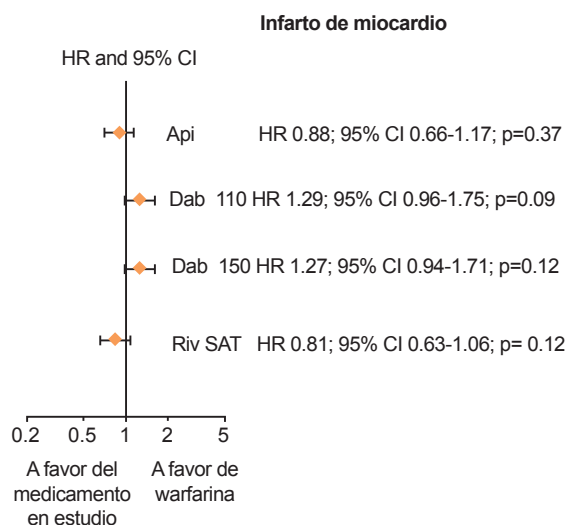


Figura 4. Complicaciones hemorrágicas mayores

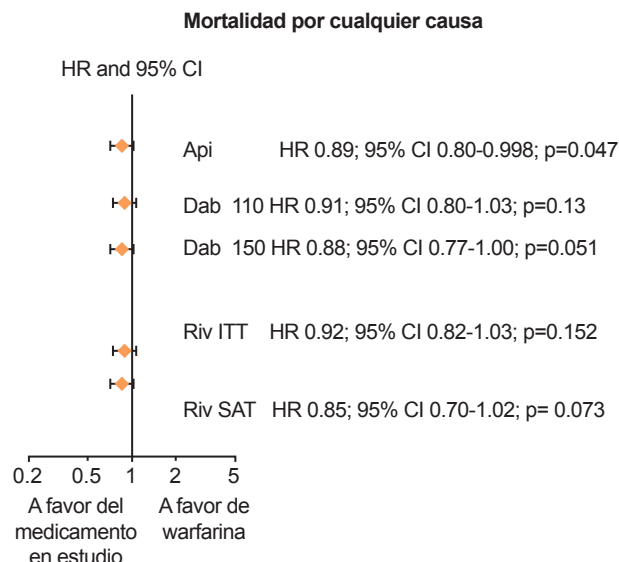
La novena edición de las guías del American College of Chest Physicians (ACCP), publicadas en el año 2012, recomienda:

“Para pacientes con fibrilación auricular, incluidos los que tienen la forma paroxística, con recomendaciones a

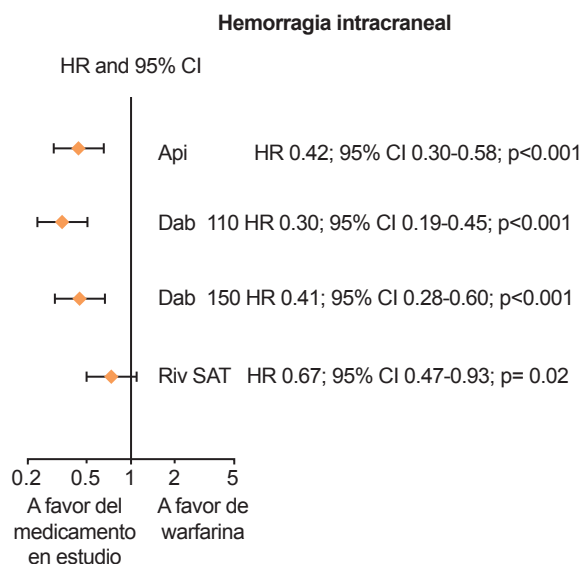
favor de anticoagulación oral, se sugiere dabigatrán 150 mg dos veces al día más que dosis ajustada de antagonistas de la vitamina K (INR 2.0-3.0) (Grado 2B).”¹²



Adaptado de la referencia 16

Figura 5. Resultados en infarto de miocardio

Adaptado de la referencia 16

Figura 7. Resultados de mortalidad por cualquier causa

Adaptado de la referencia 16

Figura 6. Hemorragia intracraneal**Indicaciones, dosis y poblaciones especiales**

Rivaroxabán cuenta con la aprobación de la FDA en cirugía ortopédica mayor y en fibrilación auricular no valvular y, recientemente, para enfermedad tromboembólica venosa establecida, mientras que dabigatrán está aceptado en casos de fibrilación auricular no valvular.

Dabigatrán

La dosis de dabigatrán en reemplazo total de cadera o de rodilla es de 110 mg de 1 a 4 horas después de la cirugía, una vez que se alcance la adecuada hemostasia, y se continúa con 220 mg una vez al día.

Dabigatrán está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min.

Población especial en cirugía ortopédica: mayores de 75 años de edad, depuración de creatinina de 30-50 mL/min y los tratados con amiodarona deben recibir 75 mg 1 a 4 horas después de la cirugía y continuar con 150 mg una vez al día.

De acuerdo con la última recomendación de las guías del ACCP, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico durante 35 días posteriores a la cirugía.¹²

La dosis de dabigatrán recomendada en México para pacientes con fibrilación auricular no valvular es la siguiente:

Dabigatrán 150 mg cada 12 horas.

Población especial en fibrilación auricular no valvular: mayores de 80 años de edad, riesgo elevado de sangrado, insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) y los tratados con verapamilo deben recibir 110 mg cada 12 horas.

Rivaroxabán

La dosis de rivaroxabán en reemplazo total de cadera o de rodilla es de 10 mg 6 a 10 horas después de la cirugía, luego de alcanzar la adecuada hemostasia.²

Rivaroxabán no se recomienda para pacientes con depuración de creatinina menor de 15 mL/min.

La dosis habitual recomendada de rivaroxabán para pacientes con fibrilación auricular no valvular es de 20 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina menor de 50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.²

Los comprimidos de rivaroxabán de 15 y 20 mg deben tomarse junto con los alimentos.

Análisis

El advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales ha dejado en claro la baja práctica de la tromboprofilaxis que hasta el momento se realizaba en cirugía ortopédica mayor y en la fibrilación auricular, además de la baja detección de esta última en nuestro país.

A pesar de las múltiples ventajas de los nuevos anticoagulantes orales y que en sus estudios no mostraron inferioridad frente a la enoxaparina, parecen aún no desplazar a ésta como primera indicación en prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en la cirugía ortopédica mayor, siempre y cuando se extienda la tromboprofilaxis en el paciente como ambulatorio.¹²

Los nuevos anticoagulantes orales ofrecen distintas ventajas sobre los antagonistas de la vitamina K y no obstante la superioridad mostrada por algunos de ellos en los estudios de fibrilación auricular no valvular, parece no existir aún indicación para cambiar al paciente con INR estable en rango terapéutico de forma crónica a alguno de los nuevos productos, si bien para el resto de esta población los antagonistas de la vitamina K ya han sido desplazados, inclusive en las guías.¹²

En los tres estudios analizados de fibrilación auricular no valvular se utilizó la clasificación de CHADS-2 para la estratificación de riesgo tromboembólico, en la que un paciente con CHADS-2=0 puede recibir aspirina o nada; sin embargo, al comenzar a utilizarse de manera universal la clasificación de CHA-2DS-2-VASc mayor número de pacientes tendrán indicación para anticoagulación.¹⁸

La clasificación de HAS-BLED se creó para estimar el riesgo de sangrado en los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K; sin embargo, hoy se utiliza para los

nuevos anticoagulantes orales en ausencia de una nueva clasificación específica para ellos.¹⁸

Debido a la ausencia, por el momento, de estudios cara a cara, es difícil realizar una comparativo entre los tres nuevos anticoagulantes orales debido a lo heterogéneo de las poblaciones estudiadas en el caso de la fibrilación auricular no valvular; sin embargo, parece que nos encontramos en un momento en el que debido al gran número de nuevos anticoagulantes orales es importante que observemos detenidamente sus características generales, sus resultados en grandes estudios clínicos, sus indicaciones, dosis, tratamiento de posibles complicaciones, interacciones farmacológicas, función renal, poblaciones especiales, aprobación por la FDA, precauciones y recomendaciones por las distintas guías, de tal forma que utilicemos el mejor de ellos para un paciente determinado y obtengamos el menor número posible de efectos adversos.

Debido a que la mayor parte de dabigatrán se elimina por la orina, es indispensable medir de forma específica la depuración de creatinina antes de su prescripción, además de realizar el análisis de forma frecuente, ya que la función renal se puede ver afectada en varios escenarios, como la deshidratación, etc.

Las dosis mencionadas de dabigatrán en fibrilación auricular no valvular en pacientes con deterioro de la función renal son las recomendadas en nuestro país, debido a que la dosis aceptada por la FDA para esta población no fue estudiada en el RE-LY.

En relación con el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa establecida, rivaroxabán fue aprobado recientemente por la FDA para esta indicación de acuerdo con los resultados del estudio EINSTEIN,²⁰ mientras que dabigatrán cuenta con el estudio RE-COVER.²¹

En relación con la seguridad de dabigatrán se comenta que los eventos de sangrado no pueden ser apropiadamente interpretados sin conocer cuántos pacientes han sido tratados con el anticoagulante y cuántos podrían haber experimentado un sangrado si hubieran sido tratados con warfarina en vez de dabigatrán.²²

CONCLUSIÓN

Los nuevos anticoagulantes orales representan un gran avance en la medicina. Su dosificación fija y la no necesidad de monitoreo por laboratorio facilita la adecuada tromboprofilaxis ambulatoria, que no siempre se realizaba

en el paciente llevado a cirugía ortopédica mayor, siempre que no desee las inyecciones subcutáneas. Al ser la fibrilación auricular una arritmia con incidencia incrementada conforme se aumenta la edad, los nuevos anticoagulantes orales se convierten en una adecuada opción de tratamiento para el paciente con múltiples enfermedades debido a su baja interacción farmacológica. El advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales obliga a realizar mayor detección de factores trombogénicos (como la FA paroxística), a una adecuada estratificación de riesgo y a la prudente selección del mejor anticoagulante para un paciente determinado, con el fin de disminuir la creciente incidencia de fenómenos trombóticos y eventos hemorrágicos no deseados.

REFERENCIAS

- García-Frade. Agentes antitrombóticos. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 2ª ed. México: Alfil, 2011.
- Palladino M, Thomson L, Swift B, et al. Implementing the new oral anticoagulants into the hospital formulary. *Am J Hematol* 2012.
- Ordovás JP, Climent E, Jover A. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp* 2009;33(3):125-133.
- Lassen M, Raskob G, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparina for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-815.
- Eriksson B, Borris L, Friedman R, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
- Kakkar A, Brenner B, Dahl O, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-39.
- Lassen M, Ageno W, Borris L, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.
- Turpie A, Bauer K, Davidson B, et al. Comparison of rivaroxaban-an oral direct Factor Xa inhibitor-and subcutaneous enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement (RECORD4: a phase III study). *European Federation of National Associations of Orthopedics and Traumatology 2008 Meeting*, 29 May-1 June 2008, Nice, France Abstract F85.
- Eriksson B, Dahl O, Rosensch N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-956.
- Eriksson B, Dahl O, Rosensch N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
- Wittkowsky A. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:182-91.
- Guyatt G, Akl E, Crowther M, et al. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:7S-47S.
- Connolly S, Ezekowitz M, Phil, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1131-1159.
- Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011.
- Granger C, Alexander J, McMurray J, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011.
- Tendera M, Syzdó M, Parma Z. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Cardiol J* 2012;19: 4-10.
- Tan Ru San, Mark Yan Yee Chan, TeoWee Siong, et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Understanding the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban. *Thrombosis* 2012;1-10.
- Banerjee A, Lane D, Torp-Pedersen C, et al. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a "real world" atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:1-6.
- Hvilsted L, Bjerregaard T, Graungaard T, et al. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for Stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012;345:e7097.
- The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2362.
- Eikelboom J, Quinlan D, Connolly S, et al. Dabigatran efficacy-safety assessment for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2012;10:966-968.

Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal

Raúl Carrillo-Esper,¹ Armando Vázquez-Rangel,² Maribel Merino-López,² Carlos Peña-Pérez,¹ Jorge Nava-López,¹ Isis Espinoza de los Monteros-Estrada,¹ Teresa de la Torre-León,¹ Agustín Omar Rosales-Gutiérrez,¹ Luis Daniel Carrillo-Córdova,³ Dulce María Carrillo-Córdova,⁴ Carlos Alberto Carrillo-Córdova⁴

RESUMEN

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en pacientes hospitalizados. Se diagnostica menos de lo que debiera, a pesar de la evidencia de que aún en su forma leve se asocia con elevadas morbilidad y mortalidad y complicaciones cardiovasculares e infecciosas. Son bien conocidos los mecanismos fisiopatológicos que condicionan la lesión renal aguda, en especial los relacionados con la disfunción y lesión de células endoteliales y epiteliales, uniones celulares, transportadores de membrana y moléculas de unión entre otros. Los criterios diagnósticos de la lesión renal aguda se han modificado, en especial una vez desarrollados e incorporados los criterios RIFLE y AKIN, que son fáciles de realizar en la cabecera de la cama del enfermo; su limitación se debe a las modificaciones de la creatinina sérica y de los volúmenes urinarios. Según las modificaciones de la creatinina sérica, son un marcador tardío de lesión renal aguda. Se han desarrollado nuevos biomarcadores útiles para el diagnóstico, estadificación y pronóstico de la lesión renal aguda, entre estos destaca la lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos. El inicio temprano y las nuevas técnicas de reemplazo renal han incrementado de manera significativa la supervivencia de los enfermos con lesión renal aguda.

Palabras clave: lesión renal aguda, lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos, RIFLE, AKIN, terapia de reemplazo renal.

ABSTRACT

Acute Kidney injury (AKI) is a frequent complication in hospitalized patients. AKI is often overlooked in hospitalized patients despite the fact even mild forms are strongly associated with poor clinical outcomes such as increased mortality, morbidity, cardiovascular failure and infections. In recent years the pathogenic mechanisms of AKI have been fully elucidated. Tubular epithelial cells and endothelial cells, endothelial junction injury, membrane transporters and tight junction proteins have been identified as the main targets of ischemia and other lesion mechanisms. RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Disease) and AKIN (Acute Kidney Injury Network) criteria which was designed to standardize and classify renal dysfunction. The RIFLE and AKIN criteria are easy to use in a variety of clinical and research settings, but have several limitations; both utilize an increase in serum creatinine level from a hypothetical baseline value and a decrease in urine output. The diagnosis of AKI is usually based on changes in serum creatinine, but such measurement is a poor marker of acute deterioration in kidney function. Recent studies evidenced new molecules as early biomarkers of AKI, in special the Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), as useful tools for diagnosis, stratification and prognostication of AKI. The early initiation and new modalities of the of Renal Replacement Therapy (RRT) are associated with improved survival.

Key words: Acute Kidney Injury, NGAL, RIFLE, AKIN, Renal Replacement Therapy

- ¹ Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Médica Sur.
- ² Servicio de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- ³ Unidad de Investigación. Fundación Médica Sur
- ⁴ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Médica Sur. Puente de Piedra 150, México 14050 DF. Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx
Recibido: 26 de noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Vázquez-Rangel A, Merino-López M, Peña-Pérez C, Nava-López J, y col. Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal. Med Int Mex 2013;29:179-191.

www.nietoeditores.com.mx

La lesión renal aguda es un problema clínico cada vez más frecuente que enfrentan los nefrólogos, intensivistas, internistas y cirujanos. La lesión renal aguda se asocia con resultados adversos a corto y largo plazo; la enfermedad renal crónica terminal se reconoce como una de las principales complicaciones que enfrentan quienes la padecen. En el análisis de 19,982 admisiones consecutivas en un solo centro médico en Boston, Massachusetts, de Estados Unidos, la lesión renal aguda se asoció, significativamente, con mayor mortalidad, estancia intrahospitalaria y costos de atención médica. Ese estudio pone de manifiesto la elevación de la

creatinina sérica como común denominador coexistente en 13% de los pacientes, y que incluso las relativamente modestas elevaciones de la creatinina sérica se asociaron con resultados adversos.¹ Las deficiencias en el tratamiento de la lesión renal aguda se pusieron de manifiesto en una encuesta realizada por el gobierno del Reino Unido, donde se consideró el cuidado de la lesión renal aguda como inadecuado en 33% de los casos, destacó el escaso reconocimiento de factores de riesgo, como la sepsis e hipovolemia.² Este patrón y la carga de lesión renal aguda parecen ser particularmente importantes para los países emergentes.³ La mortalidad de la lesión renal aguda sigue siendo inaceptablemente elevada. Es posible que, inclusive un breve episodio de lesión renal aguda pueda contribuir, a largo plazo, a la disfunción orgánica permanente, y a mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Por lo tanto, este complejo síndrome debe prevenirse, tratarse intensamente y nunca pasar por alto, ni siquiera en sus formas más “leves”.

El cambio en el paradigma de la prescripción del soporte renal exógeno debe ser una constante en todo el grupo médico dedicado a la atención de estos enfermos, porque con las tendencias actuales los enfermos inician cuadros floridos de disfunción orgánica múltiple con supervivencia muy baja. La diálisis correcta en técnica y “tiempo de oportunidad” debe evitar la infradosificación y prevenir complicaciones perjudiciales, como la hipotensión y sangrado durante el soporte.

El objetivo de este trabajo es revisar y poner a la consideración de todos los interesados los conceptos actuales relacionados con la lesión renal aguda y las nuevas terapias de soporte renal.

Fisiopatología

La lesión renal aguda, antes conocida como “insuficiencia renal aguda”, ha sido tradicionalmente descrita como la disminución abrupta de la función renal, estimada por el incremento en las concentraciones séricas de creatinina. La lesión renal por isquemia-reperfusión es, quizá, la causa más común de lesión renal aguda, esto como resultado de la deficiencia generalizada o localizada de oxígeno o nutrientes, o la eliminación anormal de productos de la degradación metabólica de las células a nivel tubular.⁴

Como resultado de este desequilibrio, las células del epitelio tubular renal sufren lesión estructural y, dependiendo de la magnitud de la lesión, inclusive funcional,

que condiciona la reducción en la producción de ATP intracelular que favorece la muerte celular ya sea por apoptosis o necrosis. Todos los segmentos de la nefrona pueden verse afectados durante un evento isquémico, pero la célula que con mayor frecuencia se lesiona es la del epitelio tubular proximal. Otra de las células epiteliales de la nefrona, principalmente implicadas en la fisiopatología de la lesión renal por isquemia, es la de la rama gruesa medular ascendente distal.^{5,6}

Una característica distintiva de la lesión renal isquémica es la pérdida del borde en cepillo apical de la célula tubular proximal. La alteración y desprendimiento de las microvellosidades de la superficie apical de la célula tubular proximal conducen a la formación temprana de “ampollas” en la membrana y posterior a la lesión por isquemia. El desprendimiento y la pérdida de las células tubulares exponen áreas desnudas de la membrana basal que resultan en áreas focales de dilatación tubular proximal y en la formación de cilindros tubulares distales capaces de reducir la tasa de filtrado glomerular de esa unidad funcional.

El citoesqueleto de actina tiene un papel integral en el mantenimiento de la estructura y función celular, polaridad, endocitosis, transducción de señales, motilidad, movimiento de los organelos, exocitosis, división celular, migración, función de barrera de los complejos de unión y de adhesión con la matriz celular. La preservación de la integridad del citoesqueleto es sumamente importante para las células tubulares proximales porque la amplificación de la membrana apical a través de las microvellosidades es decisiva para la función celular normal. La pérdida del ATP intracelular interrumpe de manera inmediata a la F-actina apical por despolimerización mediada, en parte, por la cofilina, y la redistribución de la F-actina nuclear. Este problema vuelve inestable a la membrana de superficie y se forman vesículas en la membrana de unión extracelular, que se exfolian hacia el lumen tubular o internalizan para, potencialmente, reciclarse.

Otra de las consecuencias relevantes derivadas de la pérdida del citoesqueleto de actina, es también la de las uniones estrechas y adherentes, lo que incrementa la permeabilidad intersticial y la fuga por reflujo del filtrado glomerular hacia el intersticio. La redistribución de las bombas Na^+/K^+ ATPasa de la porción basolateral a la apical, ocurre en los primeros 10 minutos de la lesión al citoesqueleto de espectrina-actina. Esta redistribución de

las bombas tiene como resultado el transporte bidireccional de sodio y agua a través de la porción apical y basolateral de la célula. El incremento en la concentración de sodio en el filtrado glomerular alcanza el túbulo distal, a través de este mecanismo se reduce la tasa de filtración glomerular (retroalimentación glomerular tubular), por estimulación de la mácula densa que media la vasoconstricción arteriolar aferente.⁷

Las células endoteliales y musculares lisas de la microcirculación juegan un papel crítico en la fisiopatología de la lesión renal aguda, a través de las alteraciones regionales en el flujo sanguíneo renal que se producen durante la lesión renal aguda. El flujo sanguíneo que llega a la médula externa se reduce en forma desproporcionada. El endotelio lesionado y las pequeñas arteriolas renales de la vasa recta del riñón isquémico sufren un efecto vasoconstrictor, como respuesta al incremento de endotelina-1, angiotensina II, tromboxano A2, prostaglandina H2, leucotrienos C4 y D4, adenosina en las concentraciones tisulares, y en la estimulación nerviosa simpática. Esta vasoconstricción se amplifica debido a la producción reducida de óxido nítrico y otra sustancia vasodilatadora por la célula endotelial dañada.⁷

De manera normal, la barrera endotelial separa el lumen del vaso sanguíneo del tejido circundante, y controla el intercambio entre las células y el líquido de estos dos compartimientos. La permeabilidad microvascular incrementada que se observa en la lesión renal aguda es, quizá, condicionada por una combinación de factores, como la disrupción de la monocapa endotelial y del citoesqueleto de actina, el rompimiento de la matriz perivascular, alteraciones en las uniones estrechas entre las células endoteliales y del glucocalix, así como la expresión de moléculas de adhesión que aumentan la migración de leucocitos.^{7,8}

La respuesta inmunológica de la lesión renal aguda afecta a las células del sistema inmunitario innato y adaptativo. Aunque en numerosos estudios se ha demostrado el papel perjudicial condicionado por las diferentes células del sistema inmunitario, en investigaciones recientes se ha descubierto cierto papel protector y terapéutico de algunas células inmunitarias en la lesión renal aguda. Los estudios efectuados en modelos animales de lesión renal aguda han revelado que las células inmunitarias del sistema innato, como los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células asesinas naturales y células asesinas

naturales T, y del sistema adaptativo, como los linfocitos T CD4⁺, favorecen la lesión renal. De hecho, en los humanos la inflamación renal es una característica común de la lesión renal aguda; el análisis detallado en modelos histopatológicos de pacientes humanos con lesión renal aguda demuestra un importante infiltrado con células mononucleares y neutrófilos. En contraste, las células T reguladoras CD4⁺FoxP3⁺ pueden proteger al riñón de la lesión por isquemia y la inducida por toxinas en modelos animales (Figura 1).⁹

Clasificación de la lesión renal aguda

Hasta el año 2004, la lesión renal aguda implicaba un reto diagnóstico porque existían reportados en la bibliografía médica 25 nombres y, al menos, 35 definiciones diferentes del padecimiento, lo que impedía realizar estudios comparativos y establecer estándares diagnósticos y de tratamiento.¹⁰

Antes del siglo XVIII sólo existía un par de referencias en la bibliografía de la lesión renal aguda (AKI por sus siglas en inglés). Galeno identificó, por primera vez, la ausencia de orina en una vejiga vacía y le dio el nombre de “iscuria” (del griego *ischein*, detener, y *ouron*, orina). Morgagni, en 1796, asoció la iscuria con una afección orgánica (iscuria vesical, ureteral, uretral y renal). A principios del siglo XX, la lesión renal aguda se conocía como la enfermedad de Bright. En 1941 Bywaters y Bell, durante la segunda Guerra Mundial publicaron cuatro casos de fracaso renal posterior a lesiones por aplastamiento, y encontraron daño tubular difuso y cilindros pigmentados en el interior del lumen tubular. Diez años después, Homer W. Smith introdujo el término de “insuficiencia renal aguda” en un capítulo de su libro *Acute renal failure related to traumatic injuries*. En 1950 William J. Kolff diseñó el riñón artificial, John P. Merrill ilustró la evolución clínica y el tratamiento de la insuficiencia renal aguda y George E. Schreiner describió y estimuló el tratamiento de la lesión renal aguda.¹⁰

Fue hasta el año 2004 que Ronco¹¹ y su grupo de colaboradores realizaron una revisión sistemática de la bibliografía médica relacionada con la insuficiencia renal aguda y un consenso de dos días, que tuvo como resultado el reemplazo del término “insuficiencia” por el de “lesión renal aguda” y se propuso la clasificación de RIFLE (acrónimo de Risk, Injury, Failure, Loss y End-stage kidney disease) (Figura 2), que se realiza tomando

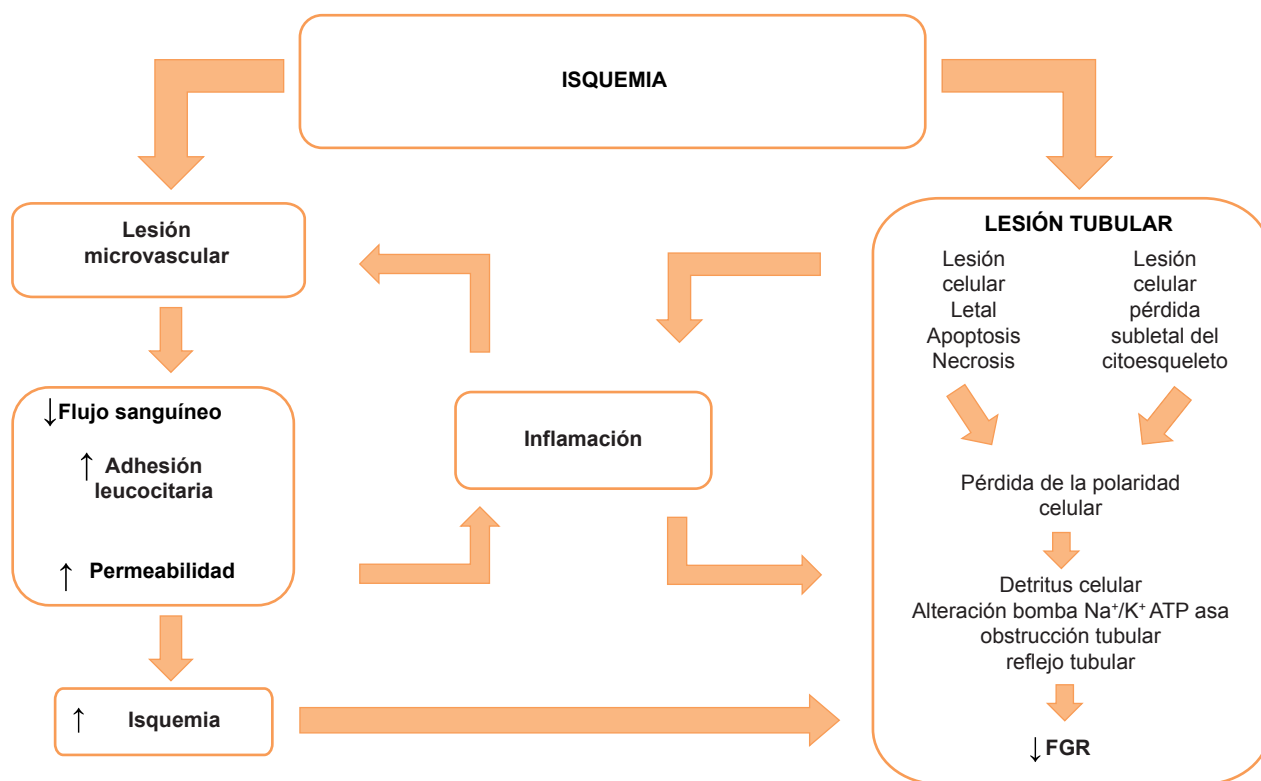


Figura 1. Fisiopatogenia de la Lesión Renal Aguda inducida por Isquemia. **FGR:** Filtración Glomerular

como base las concentraciones de creatinina sérica o el ritmo de producción horaria de orina, o ambas. Esta clasificación unificó el criterio diagnóstico para establecer la existencia o no de lesión renal aguda y permitió describir la severidad del síndrome.¹²

En el año 2007, el grupo AKI Network (AKIN) publicó una modificación de la clasificación de RIFLE conocida como los criterios AKIN (Cuadro 1). En esta clasificación, las categorías de Risk, Injury y Failure se reemplazaron por: estadio 1, 2 y 3, y se eliminaron las categorías Loss y ESKD. Se demostró que un cambio mínimo de 0.3 mg/dL en la creatinina basal es suficiente para que haya lesión renal aguda, por lo que se agregó este parámetro como criterio diagnóstico en el estadio 1. Los pacientes que inician con terapia de reemplazo renal, de inmediato se clasifican en el estadio 3.

Después de la aparición de la escala RIFLE se realizaron diversas investigaciones con el propósito de describir la epidemiología de la lesión renal aguda, evaluar biomarcadores y conocer la relación entre la lesión renal y

el riesgo de mortalidad. Ricci¹³ publicó una revisión de 24 estudios y encontró una elevación del riesgo relativo de muerte directamente proporcional con el estadio de RIFLE (2.40 para Risk; 4.15 para Injury y 6.37 para Failure). Bell¹⁴ reportó una mortalidad a 30 días de 23.5, 22 y 57.9% en pacientes con Risk, Injury y Failure, respectivamente. Un dato importante es que de los más de 200,000 pacientes incluidos en todos los estudios realizados, menos de 2% fueron parte de estudios prospectivos.¹⁵

Los estudios realizados para comparar la mortalidad y prevalencia de la lesión renal aguda utilizando RIFLE y AKIN, han mostrado resultados similares y no mejoran la sensibilidad en las primeras 24 horas después de la admisión en la unidad de cuidados críticos.¹⁵ El Cuadro 2 contiene las principales diferencias entre las dos clasificaciones.

Ambas clasificaciones revolucionaron la forma de tratar al paciente con lesión renal aguda y representaron un gran avance en el estudio de esta enfermedad; sin embargo, tienen todavía algunas limitaciones, como la utilización

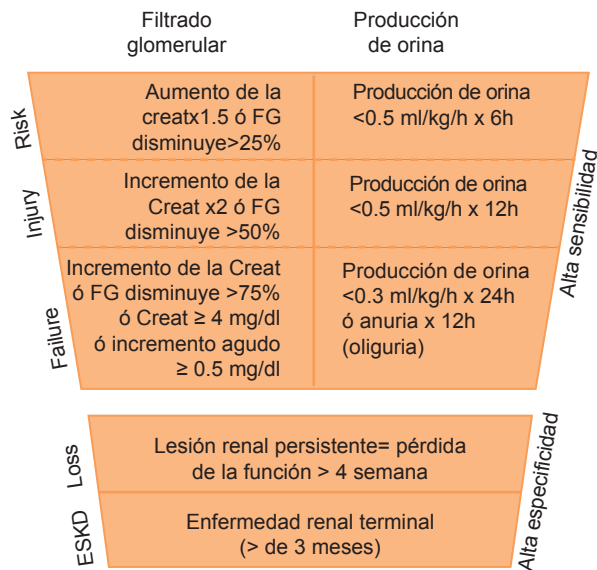


Figura 2. Escala RIFLE. El paciente puede cumplir criterios tomando en cuenta la filtración glomerular, el nivel de creatinina sérica o la producción de orina. **Injury:** Lesión, **Failure:** Disfunción, **Loss:** Pérdida, **ESKD:** Insuficiencia Renal Crónica terminal

Cuadro 1. Criterios AKIN

Estadio	Creatinina sérica	Diuresis
1	Incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL o un incremento de 1.5-2.0 del valor basal	Diuresis de <0.5 m/kg/min en 6 h
2	Incremento de la creatinina sérica > 2.0 -3.0 del valor basal	Diuresis de <0.5 m/kg/min en 12 h
3	Incremento de la creatinina sérica >3 veces el basal o creatinina sérica ≥ 4 mg/dL con incremento agudo de al menos 0.5 mg/dL o la necesidad de terapia de sustitución renal	Diuresis de <0.3 mL/kg/h por 24 h o anuria por 12 h o la necesidad de terapia de soporte renal.

de concentraciones de creatinina en plasma y la producción de orina como marcadores, cuyas concentraciones se elevan mucho después de existir daño molecular renal. Varios grupos médicos han propuesto que los marcadores de lesión renal más específicos se incorporen a los criterios de RIFLE y AKIN. Algunos estudios han demostrado una correlación entre la severidad de la lesión renal y las concentraciones de NGAL en sangre y orina. Otros mar-

Cuadro 2. Comparación entre RIFLE y AKIN

RIFLE	AKIN
Risk, Injury y Failure	Estadios 1, 2 y 3.
Loss y ESKD describen la evolución de la enfermedad después del episodio agudo de la lesión renal aguda	No utilizado
Utiliza cambios en la creatinina o filtrado glomerular, junto con la producción de orina.	Utiliza cambios en la creatinina junto con la producción de orina.
Risk: incremento en la creatinina x 1.5 o disminución del filtrado glomerular $>25\%$	Estadio 1: incremento de la creatinina x.5 o ≥ 0.3 mg/dL
No se especifica el estadio para los pacientes en terapia de reemplazo renal.	Los pacientes en terapia de reemplazo renal, a pesar del nivel de creatinina, se ubican en el estadio 3.
El tiempo para realizar el diagnóstico de lesión renal aguda es de una semana.	El diagnóstico se basa en el cambio entre dos valores de creatinina en un periodo de 48 horas.
No especificado.	El diagnóstico se realiza después de lograr un adecuado estado de hidratación.

cadores estudiados son las concentraciones de interleucina 18 (IL-18) y cistatina C. Todos estos estudios sugieren que los nuevos biomarcadores podrían ser, potencialmente, útiles en la clasificación de RIFLE y AKIN.¹²

Biomarcadores en lesión renal

La lesión renal aguda es una enfermedad frecuente, 30 a 50% de los pacientes en unidades de cuidados intensivos cursan con lesión renal aguda y 50% requieren terapia de reemplazo de la función renal. Una de las principales limitaciones para el inicio de la terapia de reemplazo de la función renal es la incapacidad de predecir con precisión e identificar los principios de la lesión renal aguda.¹⁶

Se han utilizado diversos métodos para evaluar la función renal y definir la función anormal para orientar el diagnóstico. La creatinina sérica, como marcador de lesión renal aguda, tiene limitaciones porque se eleva tardíamente, de 48 a 72 horas posterior al inicio de la lesión, lo que lleva a perder oportunidades terapéuticas tempranas. Por lo tanto, se considera que la creatinina sérica (CrS) es un marcador inespecífico para el diagnóstico de lesión renal aguda y que puede modificarse por diferentes variables, como: edad,

sexo, masa muscular y estado nutricional. Ante esta evidencia se requieren biomarcadores que permitan el diagnóstico oportuno de lesión renal aguda, predigan la gravedad de la lesión y ayuden a la toma temprana de decisiones.¹⁶

Los marcadores de lesión renal aguda pueden ser componentes de suero u orina, estudios de imagen o cualquier otro parámetro cuantificable. Los marcadores urinarios y séricos son los más prometedores para la detección temprana de la lesión renal aguda y para la identificación del mecanismo de lesión, la evaluación del sitio y la gravedad de la lesión.¹⁷

Definición de biomarcador

Un biomarcador es un parámetro biológico medible y cuantificable, que sirven como índice para la salud, incluido el riesgo de enfermedades. En términos generales, un biomarcador es un indicador medible de un estado biológico específico o una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. La Food and Drug Administration (FDA) utiliza el término biomarcador para describir cualquier indicador medible de diagnóstico que se utiliza para evaluar el riesgo o la existencia de enfermedad.¹⁸

Los métodos tradicionales que se utilizan clínicamente para diagnosticar la lesión renal aguda, como el monitoreo de modificaciones en las concentraciones de creatinina sérica y depuración de creatinina, análisis de orina, la ultrasonografía renal y la biopsia, tienen limitaciones que impiden establecer el diagnóstico preciso y temprano.¹⁸

Características de los biomarcadores

Las características que debe tener un biomarcador renal que indique disfunción renal son: ser sensible y temprano de la enfermedad, permitir la estratificación del riesgo previo y posterior al disparador, sus concentraciones séricas deben aumentar rápidamente con la aparición de la lesión y mantenerse elevadas para permitir una ventana para el diagnóstico y tratamiento oportunos, debe ser específico de la lesión renal e identificar la causa y la localización de la lesión y tener valor pronóstico en la recuperación de la lesión renal, tener la capacidad de monitorizar la respuesta terapéutica, ayudar en la toma de decisiones en cuanto

a la terapia de soporte y ser predictor de mortalidad.¹⁹ (Cuadro 3)

Cuadro 3. Características del biomarcador Ideal

Niveles basales para estratificación de riesgo
Sensibilidad y especificidad para lesión renal
Marcador temprano de lesión renal
Correlación con el grado de lesión
Monitorización de las concentraciones para la respuesta terapéutica
Método no invasivo
Costo efectivo
Resultado rápido

Biomarcadores de disfunción renal aguda

El biomarcador ideal de lesión renal aguda aún no existe; sin embargo, se han descrito varios que han demostrado su utilidad para el diagnóstico, seguimiento y predicción de la lesión renal aguda, así como para ayudar en la toma de decisiones para la implantación temprana de la terapia de reemplazo de la función renal. De estos destacan: (Cuadro 4)

1. *Lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos*. La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos es una proteína de 25 kDa, aislada de los gránulos de neutrófilos, con amplia distribución. Es una proteína de células epiteliales. Se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal. Por lo tanto, el aumento de la excreción urinaria sugiere un daño tubular proximal con la reabsorción alterada o aumento de la síntesis y excreción primaria por segmentos de la nefrona distal. Es un biomarcador que predice la lesión renal con mayor sensibilidad y especificidad.²⁰
2. *Interleucina 18*. La IL-18 es una citocina proinflamatoria que sintetizan las células epiteliales tubulares proximales en respuesta a una lesión. Después de la lesión renal, la IL-18 es secretada en la orina antes de una disminución significativa en la función renal.²⁰
3. *Molécula de lesión renal (KIM-1)*. La molécula de lesión renal es una glicoproteína de membrana que se expresa en las células epiteliales tubulares renales en respuesta a la lesión celular. KIM-1 dirige la fagocitosis de las células apoptóticas en el lumen tubular epitelial y no se expresa en riñones sanos.²⁰
4. *L FABP*. Este grupo de proteínas del citosol son marcadores de lesión renal que facilitan la beta-oxidación.²⁰

Cuadro 4. Biomarcadores de lesión renal aguda

<i>Biomarcador</i>	<i>Fuente</i>	<i>Características</i>	<i>Ventajas</i>
NGAL	Orina y plasma	Filtrada libremente por el glomérulo Reabsorción en el túbulo proximal	Se incrementa 1 a 2 horas posteriores a la lesión.
IL-18	Orina	Citocina proinflamatoria Se produce posterior a la lesión de las células epiteliales del túbulo proximal	Se incrementa 4 a 6 h posteriores a la lesión
KIM-1	Orina	Glucoproteína transmembrana expresada pos- terior a la lesión celular de las células epiteliales del túbulo proximal	Se incrementa en lesiones por isquemia
L- FABP	Orina	Proteína del citosol sintetizada en el hígado	Se incrementa 4 h posteriores a la lesión
Cistatina C	Orina y plasma	Filtrada de manera libre a nivel glomerular sin reabsorción	Se incrementa posterior a la disfunción tubular proximal

5. *Cistatina C*. Esa molécula tiene una media de peso molecular de 13 kDa, se filtra libremente por el glomérulo y casi nunca no se detecta en la orina de pacientes con función renal normal. Sin embargo, la lesión tubular puede resultar en concentraciones urinarias susceptibles de medirse.²⁰

Técnicas de reemplazo renal en el enfermo grave

El incremento en la incidencia de pacientes con requerimiento de terapia de soporte renal en las unidades de cuidados intensivos se debe, en parte, al aumento en el ingreso de pacientes con mayores co-morbilidades y mayor edad, sumado a criterios cada vez más amplios y tempranos para terapia de soporte renal. A su vez, el conocimiento y desarrollo tecnológico provee en la actualidad mayor diversidad de opciones para el tratamiento de estos pacientes.

Estas técnicas de terapia de soporte renal pueden clasificarse según la vía de administración (hemodiálisis-hemofiltración o diálisis peritoneal), de acuerdo con su duración (intermitente, prolongada intermitente y continua), y a los mecanismos dominantes de aclaramiento involucrados (difusión y convección). Además, la extracción aislada del volumen se denomina ultrafiltración que, además de agua, suele contener las mismas concentraciones de electrolitos y toxinas de bajo peso molecular sin unión proteica que el plasma, por lo que en términos generales su remoción no altera las concentraciones de éstas.²¹

En una encuesta internacional, publicada en el año 2007, se reportó que 80% de los pacientes con lesión renal aguda en la unidad de cuidados intensivos era tratado con terapias continuas, 17% con intermitentes

y 3% con diálisis peritoneal o terapias híbridas.²² La terapia de soporte renal continua en la unidad de cuidados intensivos se basa en el precepto de pacientes críticamente enfermos con agravantes como: estados hiper-catabólicos, disfunción multiorgánica, inestabilidad hemodinámica y sobrecarga hídrica significativa, lo que requiere tiempos prolongados de tratamiento que permitan obtener metas de remoción, como la estabilidad de los parámetros a lo largo de las 24 h del día. En términos de remoción de volumen, se ha reportado que las tasas de ultrafiltración superiores a 500 mL/h se asocian con mayor deterioro hemodinámico en pacientes críticamente enfermos, lo que destaca la importancia de modalidades continuas, intermitentes prolongadas o inclusive diálisis peritoneal.

A pesar de maniobras como el enfriamiento de líquido dializante y sustitución, elevar las concentraciones de sodio, y empleo de expansores de volumen, las terapias intermitentes suelen relacionarse con mayor deterioro hemodinámico, con incremento de los requerimientos de aminas vasoactivas. Además, la remoción lenta de moléculas, como urea, reduce los cambios drásticos en sus concentraciones, por lo que si bien no existe evidencia de superioridad de la terapia de soporte renal continua sobre la intermitente, en términos de mortalidad, el tratamiento lento y constante de volumen y osmoles ha mostrado ventajas en poblaciones específicas, como los pacientes con lesión neurológica, disnatremias severas, insuficiencia hepática y con riesgo de trastornos en la movilidad miocárdica segmentaria, además de cualquier otra condición asociada con estados de choque, como sepsis.²³⁻²⁷ En términos de recuperación renal, se requieren más

estudios que permitan comprobar la superioridad teórica de la terapia de soporte renal continua. En contraparte, las terapias intermitentes proveen una corrección pronta de factores potencialmente letales, como hipercalemia resistente o intoxicaciones agudas.

En términos de mecanismos de remoción de toxinas, la difusión lograda con una solución dializante por fuera de los capilares, para generar un gradiente de concentración (hemodiálisis), ofrece la ventaja de un rápido control del estado ácido base y electrolitos al alterar sus concentraciones en forma más pronunciada, comparada con técnicas de convección. La convección lograda con la infusión de soluciones de sustitución al torrente sanguíneo para incrementar la presión y el arrastre de moléculas de mayor tamaño, junto con el paso de agua en la membrana (hemofiltración), ha mostrado la extracción, en cierta medida de moléculas pro-inflamatorias, con una tendencia hacia mayor estabilidad hemodinámica por mayor sensibilidad al uso de aminos vasoactivos y, por ello, menor requerimiento de soporte hemodinámico.²⁸ La infusión del líquido de sustitución puede llevarse a cabo pre-filtro, generando un efecto de dilución que previene la coagulación del filtro, aunque reduce discretamente las concentraciones de toxinas a ser extraídas, o post-filtro con el efecto opuesto, mostrando adecuado aclaramiento pero mayor riesgo de coagulación.

Si bien la combinación de mecanismos, como difusión y convección, resumidos tradicionalmente en la modalidad de hemodiafiltración, podría asociarse con mayor supervivencia al reunir las ventajas de ambas técnicas,²⁹ también hay que reconocer que el advenimiento de membranas de alto flujo, con altos coeficientes de ultrafiltración que permite mayor paso de agua, arrastre de moléculas, y que la convección exista aún sin líquido de sustitución, bajo el mecanismo de filtración interna aumentada y retrofiltración, que depende directamente de la velocidad del flujo y las presiones dentro del filtro.³⁰ En contraparte, el empleo de membranas de alta permeabilidad por poros de mayor tamaño igualmente proporciona la capacidad de remoción de toxinas de mayor peso molecular aún sin volúmenes altos de hemofiltración, por lo que pueden representar un beneficio ante entidades patológicas específicas.

Finalmente, el empleo de diálisis peritoneal en pacientes críticos tiene limitaciones debido al menor aclaramiento de toxinas y capacidad limitada de ultrafiltración. No obstante, excluyendo pacientes con patología

abdominal, hipercatabólicos, con sobrecarga hídrica extrema o urgencia por intoxicación, la diálisis peritoneal proporciona una opción terapéutica para pacientes con labilidad hemodinámica en centros en donde no se cuenta con terapias lentas continuas o la opción de sesiones prolongadas intermitentes.

En el Cuadro 5 se resumen las diferencias técnicas entre modalidades disponibles para dirigir la preferencia de una sobre otra bajo necesidades de control de volumen, remoción de sustancias particulares y limitantes en anticoagulación. A estos factores deben agregarse consideraciones económicas, logísticas y administrativas inherentes a cada tratamiento durante la elección de la modalidad de terapia de soporte renal en pacientes críticos, lo que siempre sugiere una evaluación individualizada para optar por el mayor beneficio para el paciente.

Indicaciones y tiempo de inicio de la terapia de soporte renal agudo

Las indicaciones absolutas de inicio de la terapia de soporte renal, extrapoladas de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (acidosis metabólica resistente, hipercalemia resistente, edema pulmonar o uremia), son una terapia de “reemplazo” o “rescate” para tratar las complicaciones establecidas, lo que implícitamente representa un potencial retraso de su inicio.

- *Nitrógeno de urea (NUs)*. En estudios observacionales recientes persiste la asociación entre sus niveles e incremento en mortalidad (RR 1.97 [1.21-3.2] si >76 mg/dL).³¹ No obstante, debido a múltiples factores que alteran su valor sérico, se considera un marcador más de gravedad general y no un indicador específico de severidad de la lesión renal aguda. Como índice pre-renal, la relación de nitrógeno de urea-creatinina sérica (CrS) >20 mostró un incremento en mortalidad explicado, quizá, por una interpretación incorrecta al asumir la reversibilidad del evento, y por ello menor probabilidad de recibir terapia de soporte renal.³²
- *Acidosis metabólica*. No existe evidencia de que la administración de bicarbonato acorte el periodo de recuperación o reduzca la mortalidad ante una brecha aniónica elevada, por lo que esta medida no debería retrasar el inicio de la terapia de soporte renal en caso lesión renal aguda.

Cuadro 5. Modalidades de la terapia de soporte renal

Modalidad	Uso en inestabilidad hemodinámica	Control de volumen	Anticoagulación	Mecanismo. Difusión/convección
DP	Si	++	No	+/-
HDI	Posible	+++	Si/No	+++/+
HFI	Posible	+++	Si/No	+/-+++
PIRRT	Posible	++++	Si/No	++/++++
CVVHF	Si	++++	Si/No	+/-++++
CVVHD	Si	++++	Si/No	++++/+
CVVHDF	Si	++++	Si/No	+++/-++

DP: diálisis peritoneal. **HDI:** hemodiálisis intermitente. **HFI:** hemofiltración intermitente. **PIRRT:** terapia de soporte renal prolongada intermitente. **CVVHF:** hemofiltración continua veno-venosa. **CVVHD:** hemodiálisis continua veno-venosa. **CVVHDF:** hemodiafiltración continua veno-venosa.

- **Edema pulmonar.** Las complicaciones de la sobrecarga hídrica no sólo se limitan a esta afección, sino que incluyen condiciones de altas morbilidad y mortalidad como: edema cerebral, disfunción diastólica y alteraciones en la contractilidad miocárdica, congestión hepática, edema intestinal y de piel, e inclusive disfunción renal, al producir edema intersticial e incremento de la presión venosa con reducción del flujo sanguíneo renal. La sobrecarga mayor de 10% del peso corporal al inicio de la terapia de soporte renal duplica la mortalidad intra-hospitalaria.³³ Los metanálisis han mostrado una tendencia a mayor mortalidad con el uso progresivo a dosis crecientes de furosemida con fines de prevención de la lesión renal aguda, atribuida al retraso en el inicio de la terapia de soporte renal ante sobrecarga hídrica resistente.³⁴

En la actualidad, reconociendo la interacción patológica entre órganos a distancia, se ha introducido el concepto de “soporte” renal que, como parte del apoyo multi-orgánico, tiene como metas procurar la homeostasia y favorecer las condiciones para la recuperación. Este concepto, por sí solo, implica un inicio más temprano del apoyo extracorpóreo. Karvellas³⁵ y su grupo mostraron en su metanálisis que el inicio temprano de la TSR se asocia con menor mortalidad a 28 días (RM 0.45 [0.28-0.72], $p<0.001$), por esto han surgido nuevas propuestas para tratar de definir el concepto de “inicio temprano”.

- **Escalas de riesgo.** Para la predicción de lesión renal aguda o terapia de soporte renal en pacientes críticamente enfermos se han derivado diversos puntajes. La estimación del riesgo podría ser una herramienta para iniciar medidas de prevención o de tratamiento

temprano. Goldstein y Chawla³⁶ han propuesto, dentro del concepto de angina renal, que según el riesgo estimado, los puntos de corte en tiempo de oliguria y en magnitud de incremento de creatinina sérica podrían ser diferentes.

- **Criterios RIFLE/AKIN.** Estos criterios se introdujeron para estandarizar la definición y estadificar la lesión renal aguda; no obstante existe una tendencia clara hacia su empleo para decidir el inicio de la terapia de soporte renal. Existen estudios que reportan que los pacientes apoyados en estadios no RIFLE o RIFLE-R tuvieron menor mortalidad que los que iniciaron la TSR en RIFLE-I o -F (43.1 vs. 74.5%, $p=0.002$).³⁷
- **Nuevos biomarcadores.** Muchos estudios han demostrado la utilidad de los nuevos biomarcadores para detectar la lesión renal aguda en forma temprana. Más aún, Haase³⁸ reportó que 19.2% de los pacientes críticamente enfermos tenían NGAL positivo sin elevación subsecuente de creatinina sérica, lo que se tradujo en un OR para requerimiento de TSR de 16.4 (3.6-76.9) y para mortalidad intrahospitalaria de 2.8 (1.9-4.1), esto abrió la puerta a la definición de lesión renal aguda como cualquier elevación de biomarcador y a plantear intervenciones tempranas guiadas por éste. No obstante aún falta consensar los puntos de corte, ante la posibilidad de que estos puedan diferir para distintas poblaciones, mecanismos de daño y comorbilidades preexistentes. Mientras el valor de los índices urinarios ha sido cuestionado, la utilidad del análisis microscópico del sedimento urinario ha sido resaltada en los últimos años para predicción de progresión.

- **Estado clínico.** La mortalidad de pacientes con terapia de soporte renal suele ser mayor que la de quienes están en los mismos estadios de lesión renal aguda pero en quienes se decide no emplear las técnicas extracorpóreas; sin embargo, es clara una diferencia hacia índices de severidad mayores en los primeros. En este mismo sentido, algunos estudios han reportado una sobreposición en el riesgo de muerte entre los estadios de lesión renal aguda, lo que puede ser explicable por la variabilidad en la severidad de la enfermedad no renal. Por ello es muy probablemente el criterio de mayor peso como guía de decisión para el inicio de terapia de soporte renal en el contexto clínico de cada paciente.

La conjunción de estos criterios en algoritmos de decisión, como los reportados por Bagshaw³⁹ y Cruz,⁴⁰ son un claro mensaje para no ser evaluados en forma aislada. Otras circunstancias, como la velocidad del deterioro renal y la probabilidad de recuperación espontánea podrían tener un peso específico en la decisión terapéutica. Es innegable la necesidad de la integración de todas estas variables dentro de la compleja definición de “inicio temprano de la terapia de soporte renal”.

Tratamiento nutricional en el paciente crítico con lesión renal aguda

La lesión renal aguda no sólo afecta el equilibrio hidroelectrolítico y el metabolismo ácido base, sino que también induce cambios globales en el *milieu interieur* (medio interno), con alteraciones específicas en el metabolismo de las biomoléculas fundamentales, como las proteínas, los aminoácidos, los hidratos de carbono y los lípidos. Además, induce una reacción proinflamatoria y tiene un profundo efecto en el sistema antioxidante.⁴¹ En las Unidades de Terapia Intensiva, la DRA rara vez ocurre como una insuficiencia orgánica única; si no que representa sólo un componente dentro de un sistema metabólico complejo, y generalmente como parte de la insuficiencia orgánica múltiple.⁴¹

El catabolismo proteico es el común denominador de la lesión renal aguda. El metabolismo de los aminoácidos es anormal, y diversos aminoácidos no esenciales se vuelven condicionalmente esenciales (como la tirosina). Existen alteraciones en las reservas de aminoácidos intra y extracelulares, así como en la utilización de los aminoácidos complementados de forma exógena.⁴¹ Frecuentemente la hiperglucemia secundaria a la resistencia periférica a la

insulina y a la activación de la gluconeogénesis hepática, y en contraste con los pacientes con insuficiencia renal crónica e individuos sanos, el incremento en la formación de glucosa no puede suprimirse con el aporte exógeno de nutrientes.⁴²

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos se caracterizan por la hipertrigliceridemia a causa de la inhibición de la lipólisis, por lo que la eliminación de los lípidos suministrados de forma exógena puede estar reducida.⁴³ Otras alteraciones incluyen la pérdida de los antioxidantes, inducción del estado pro-inflamatorio y la inmunocompetencia disfuncional. La concentración plasmática de las proteínas hidrosolubles y de las vitaminas E y A está reducida, sin olvidar que la activación de la vitamina D3 está alterada, con el consecuente hiperparatiroidismo secundario.⁴¹

Los pacientes con lesión renal aguda y enfermedad crítica concomitante representan, por mucho, el grupo más numeroso que recibirá terapia nutricional.⁴¹ El soporte nutricional en este contexto pretende preservar la masa magra y la reserva energética, evitar la malnutrición, restablecer el adecuado estado inmunológico, atenuar la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, mejorar la función endotelial y reducir la mortalidad.⁴⁴ Por lo tanto, es importante considerar que los pacientes críticamente enfermos se encuentran en un estado hipermetabólico que les condiciona mayor requerimiento de nutrientes.⁴⁵

Los pacientes críticamente enfermos con lesión renal aguda deben ser tratados con fórmulas enterales estándar, con un aporte proteico-calórico de acuerdo con las recomendaciones generales para este tipo de pacientes. En caso de que existieran o aparecieran anormalidades electrolíticas significativas, se podría considerar una fórmula especialmente diseñada para las características específicas de la insuficiencia renal,⁴⁶ ya que los requerimientos nutricionales pueden cambiar considerablemente en el transcurso de la misma enfermedad.⁴¹ Es importante aclarar que el aporte proteico no debe ser restringido en estos pacientes como una medida para evitar o retrasar el inicio de la terapia de sustitución renal (diálisis).⁴⁶ Asimismo, desde el punto de vista metabólico, los pacientes con enfermedad renal crónica (CKD, en inglés) o en hemodiálisis crónica (HD, en inglés) con enfermedad aguda deben tratarse de forma similar que los pacientes con lesión renal aguda.⁴¹

Las fórmulas estándar utilizadas para los pacientes con lesión renal aguda son:

1. De aminoácidos libres o polvo basado en péptidos, que contienen ocho aminoácidos esenciales más histidina, por lo que debe complementarse con sustratos energéticos, vitaminas y elementos traza. Las principales desventajas son el suministro de un limitado espectro de nutrientes, su alta osmolaridad y problemas potenciales asociados con la administración de la fórmula en polvo.⁴¹
2. Total proteica diseñada para pacientes no urémicos, que a pesar de ser utilizada con frecuencia, sus principales desventajas son la cantidad y tipo de proteínas y su elevado contenido de electrolitos. Se desconoce si las fórmulas enriquecidas con sustratos específicos como glutamina, arginina, nucleótidos o ácidos grasos omega-3 pueden ser benéficos para los pacientes con insuficiencia renal aguda.⁴¹
3. Específicas para pacientes con enfermedad renal. Una de ellas se caracteriza por el contenido reducido de proteínas y la baja concentración de electrolitos. Otra formulación fue diseñada para cubrir los requerimientos de la hemodiálisis, que se caracteriza por su alto componente proteico, contenido de electrolitos reducido y un componente alto de energía específica de 1.5-2 kcal/mL.⁴¹

Para la complementación de aminoácidos en estos pacientes, el consenso recomienda la utilización de mezclas de aminoácidos esenciales y no esenciales, con una relación entre 2:1 y 4:1, y con un promedio de dosificación de 1-1.2 g de aminoácidos/kg de peso corporal. Sin embargo, aminoácidos semiesenciales como la tirosina y la histidina, se encuentran en cantidad deficiente en los pacientes con lesión renal aguda y puede requerirse en mayores cantidades en comparación con otros pacientes críticamente enfermos. El incremento en la proporción de aminoácidos ramificados hasta de 0.5-0.6 g/kg/día también parece benéfico porque mejora el balance nitrogenado.⁴⁵

Los requerimientos de macronutrientes no están determinados por la lesión renal aguda sino por la gravedad de la enfermedad subyacente, el tipo y la intensidad de la terapia de reemplazo renal extracorpórea, el estado nutricional y las complicaciones asociadas.⁴¹ El Cuadro 1 muestra los requerimientos nutricionales no proteicos en los pacientes con lesión renal aguda.⁴¹

Los programas nutricionales para los pacientes con insuficiencia renal aguda no sólo deben tomar en cuenta

el daño metabólico peculiar a la lesión renal y los procesos subyacentes a la enfermedad con sus complicaciones asociadas, sino también con los daños trascendentes en el equilibrio nutricional secundario a las terapias de reemplazo renal, especialmente cuando se utilizan terapias de reemplazo altamente eficientes, como la hemofiltración continua veno-venosa (CVVH, en inglés), o modalidades intermitentes prolongadas, como la diálisis sostenida de baja eficiencia (SLED, en inglés).⁴¹

Las terapias de reemplazo renal continuas (CRRT en inglés), y en especial la CVVH y la hemodiafiltración veno-venosa continua (CVVHD-F), se han convertido en la modalidad de tratamiento de elección en los pacientes críticos con lesión renal aguda, que debido a su naturaleza continua y a sus altos índices de filtración pueden ejercer una influencia negativa en el balance nutricional y electrolítico.⁴⁷ La terapia de reemplazo renal continua ocasiona una pérdida significativa de sustancias hidrosolubles y de bajo peso molecular, que incluye 0.2 g de aminoácidos/L de filtrado (10-15 g de aminoácidos diarios), así como una cantidad considerable de vitaminas hidrosolubles.⁴⁸ La administración de grandes cantidades de lactato como líquido de sustitución, o de citrato como anticoagulante, puede causar complicaciones como hiperlactacidemia o alcalosis metabólica. La terapia de reemplazo renal con frecuencia ocasiona alteraciones electrolíticas, como: hipofosfatemia, hipomagnesemia e hiponatremia.⁴¹

CONCLUSIÓN

La lesión renal aguda es una afección de elevada prevalencia e incidencia en pacientes hospitalizados, en especial en las unidades de terapia intensiva asociada con elevadas morbilidad y mortalidad y costos de atención. Los conocimientos actuales relacionados con su fisiopatogenia, patrones de presentación, clasificación, abordaje y terapias de soporte renal han repercutido positivamente en el pronóstico y supervivencia de este grupo de enfermos.

REFERENCIAS

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-3370.
2. NCEPOD Report. Acute Kidney Injury. -Adding Insult to Injury. 2009. <http://www.ncepod.org.uk/2009aki.htm>.

3. Cerda J, Bagga A, Kher V, Chakravarthi RM. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:138-153.
4. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 2011;121:4210-4221.
5. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:189-200.
6. FALTA
7. Munshi R, Hsu C, Himmelfarb J. Advances in understanding ischemic acute kidney injury. *BMC Medicine* 2011;9:11-16.
8. Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:503-508.
9. Kinsey G, Okusa MD. Role of leukocytes in the pathogenesis of acute kidney injury. *Crit Care* 2012;16:214-218.
10. Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;29:300-307.
11. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
12. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nature Reviews Nephrology* 2011;7:201-208.
13. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538-546.
14. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valenca RV, Machado JE, et al. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2007;33:597-605.
15. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN-time for reappraisal [Internet] 2009 [Citado 30 de mayo de 2012]; 13(3):1-9. Disponible en: <http://ccforum.com/content/13/3/211>.
16. Slocum J, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: Can we move beyond serum creatinine? *Trans Res* 2012;159:277-289.
17. Vaidya V, Ferguson M, Bonventre J. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:463-493.
18. Molitoris V, Okusa M, Himmelfarb J. Technology Insight: biomarker development in acute kidney injury what can we anticipate? *Nature* 2008;4:154-165.
19. Parikh C, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:159-165.
20. Hawkins R. New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardio-renal Syndrome. *Korean J Lab Med* 2011;31:72-80.
21. Rondon-Berrios H, Palevsky PM. Treatment of acute kidney injury: an update on the management of renal replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16: 64-70.
22. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST kidney) investigators. *Intensive care medicine*. 2007;33:1563-1570.
23. Beitland S, Moen H, Os I. Acute kidney injury with renal replacement therapy in trauma patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:833-840.
24. Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *Ame J Kidney Dis*. 2001;37: 457-466.
25. Yuan JZ, Ye QF, Zhang H, Ming YZ, Gui M, Ji Y, et al. [Evaluation of the renal replacement therapy on the liver transplant patients with acute renal failure]. *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi. Chinese Journal of Hepatology* 2009;17:334-337.
26. Ostermann M, Dickie H, Tovey L, Treacher D. Management of sodium disorders during continuous haemofiltration. *Crit Care*. 2010;14: 418.
27. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokine story and the role of continuous veno-venous haemofiltration. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:755-761.
28. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int Suppl* 2002;80:115-120.
29. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312-1317.
30. Rangel AV, Kim JC, Kaushik M, Garzotto F, Neri M, Cruz DN, et al. Backfiltration: past, present and future. *Contrib Nephrol* 2011;175:35-45.
31. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:915-919.
32. Rachoin JS, Daher R, Moussallem C, Milcarek B, Hunter K, Schorr C, et al. The fallacy of the BUN:creatinine ratio in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2248-2254.
33. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-427.
34. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333:420.
35. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15: R72.
36. Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:943-949.
37. Shiao CC, Wu VC, Li WY, Lin YF, Hu FC, Young GH, et al. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Crit Care* 2009;13: R171.
38. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1752-1761.
39. Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RT, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care* 2009;13:317.
40. Cruz DN, de Geus HR, Bagshaw SM. Biomarker strategies to predict need for renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 2011;24:124-131.

41. Cano NJM, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clinical Nutrition* 2009;28:401-414.
42. Basi S, Pupim LB, Simmons EM, Sezer EM, Shyr Y, Freedman S, et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289: F259-264.
43. Druml W, Mitch WE. Metabolic abnormalities in acute renal failure. *Semin Dial* 1996;9: 484-490.
44. López Martínez J, Sánchez-Izquierdo JA, Riera FJ. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Insuficiencia renal aguda. *Med Intensiva* 2011;35(Suppl 1):22-27.
45. Valencia E, Marin A, Hardy G. Nutrition therapy for acute renal failure: a new approach based on 'risk, injury, failure, loss, and end-stage kidney' classification (RIFLE). *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12: 241-244.
46. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 2009;37.
47. Druml W. Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney Int Suppl* 1999;72: S56-61.
48. Bellomo R, Martin H, Parkin G, Love J, Kearley Y, Boyce N. Continuous arteriovenous haemodiafiltration in the critically ill: influence on major nutrient balances. *Intensive Care Med* 1991;17:399-402.

Incidencia, repercusión clínico-económica y clasificación de la desnutrición hospitalaria

Gilberto Fabián Hurtado-Torres¹

RESUMEN

La desnutrición hospitalaria es un problema de gran prevalencia en las instituciones de salud con repercusiones en la morbilidad, disminución de la supervivencia y calidad de vida, aumento en la incidencia de discapacidad, incremento de los costos económicos de la atención médica, prolongación de la estancia hospitalaria y mayor demanda de recursos humanos y materiales.

Con frecuencia, la desnutrición hospitalaria se subdiagnostica; en raras ocasiones aparece como un diagnóstico explícito asentado en el expediente clínico. De su correcta identificación y prevención dependen las estrategias de tratamiento médico nutricional que puedan ofrecerse al paciente y, por ende, la posibilidad de modificar el curso pronóstico y la evolución clínica al disminuir las complicaciones asociadas con la desnutrición. La definición de los mecanismos fisiopatológicos que ocasionan desnutrición permite la correcta categorización de los tipos de desnutrición existentes, como: la desnutrición asociada con el ayuno y la vinculada con procesos inflamatorios agudos o crónicos y, por ende, su adecuada prevención y tratamiento.

Palabras clave: desnutrición hospitalaria, morbilidad, mortalidad, costos económicos, ayuno, inflamación.

ABSTRACT

Hospital malnutrition is a medical problem, highly prevalent around the health institutions. Malnutrition contributes to increase morbidity and length of stay, reduces life expectancy and quality of life, affects functional capacity, increases economical cost and demands a major mobilization of human and material resources. Hospital malnutrition is frequently under diagnosed and rarely appears as a final diagnosis in the clinical file. The prevention and identification of malnutrition, are cardinal steps to design and to implement medical nutrition therapy strategies, oriented to modify the clinical course and to reduce or prevent malnutrition associated complications. Understanding the physiopathological mechanisms of malnutrition, permits the correct classification of malnutrition in the two major categories described: malnutrition secondary to starvation and malnutrition secondary to inflammatory process, chronic or acute; and therefore, its optimal prevention and management.

Key words: hospital malnutrition, inflammation, starvation, morbidity, mortality, economical costs.

Desde hace décadas, la desnutrición hospitalaria es un problema serio al interior de las instituciones hospitalarias y de las encargadas de brindar cuidados médicos y de asistencia a largo plazo.¹ A pesar de que en la bibliografía existen múltiples informes de pre-

valencia de desnutrición de pacientes hospitalizados que va de 7 a 72%,^{1,2,3} la real es subestimada o desconocida.³ Esto porque la identificación de la desnutrición varía según los criterios empleados para su definición y diagnóstico, así como del momento en que se identifique durante la hospitalización.¹ Conforme se incrementa el número de días de hospitalización mayor es la morbilidad agregada derivada de la ejecución de procedimientos quirúrgicos, los efectos de las intervenciones y tratamientos médicos, y de la baja ingesta dietaria e inadecuación nutricional, circunstancias todas que incrementan el estado de desnutrición.¹

La prevalencia de desnutrición depende, notablemente, del tipo de población hospitalaria. Es considerablemente mayor en las instituciones que atienden a pacientes ancianos, con enfermedades crónico-degenerativas, padecimientos neurológicos y sus secuelas, enfermedades debilitantes o incapacitantes, así como en poblaciones

¹ Departamento de Medicina Interna y Nutrición Clínica. Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, SLP.

Correspondencia: Dr. Gilberto Fabián Hurtado-Torres. Av. Venustiano Carranza 2395. San Luis Potosí 78240, SLP. México. Correo electrónico: gilberto.hurtado@uaslp.mx
Recibido: 2 de diciembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Hurtado-Torres GF. Incidencia, impacto clínico-económico y clasificación de la desnutrición hospitalaria. Med Int Mex 2013;29:192-199.

www.nietoeditores.com.mx

oncológicas¹ y sin diferencia por la localización geográfica de las instituciones o el nivel de desarrollo económico de los países que las albergan,⁴⁻⁷ ni conforme el año de publicación de las series.^{10,11,12}

Una muestra de la pobre identificación de la desnutrición como potencial factor condicionante de mayor morbilidad y mortalidad, intra o extrahospitalaria, es lo informado por Marco y sus colaboradores, quienes en una revisión de expedientes clínicos, en las anotaciones del egreso hospitalario, identificaron que el diagnóstico de desnutrición sólo se estableció en menos de 2% de una población de pacientes previamente internados en una sala de Medicina interna.¹³ De manera similar, McWhirter y su grupo informaron que en una población de pacientes hospitalizados e identificados como desnutridos, sólo en 48% de los expedientes se asentó información relacionada con su estado nutricional.⁹

La importancia de la identificación de los pacientes con riesgo de desnutrición, previa a su ingreso o durante su estancia hospitalaria, radica en los costos que en sí misma implica en términos de morbilidad, mortalidad, sociales, económicos, recursos materiales y humanos, entre otros, que se asocian con la repercusión negativa de las alteraciones en la composición corporal y en los parámetros funcionales, implícitos en el diagnóstico de desnutrición.^{1, 14-18}

En la bibliografía existen múltiples estudios que documentan las implicaciones de la desnutrición en términos de incremento en la morbilidad hospitalaria, en los días de estancia y número de días en ventilador, de procesos infecciosos^{19,20} y del riesgo de muerte.¹⁷

Correia y sus coautores¹⁷ evaluaron una cohorte de 709 pacientes, a quienes en las primeras 72 horas a partir del ingreso al hospital se estratificó en: bien nutridos y desnutridos, con seguimiento durante el curso de su estancia hospitalaria de la incidencia de complicaciones y su asociación con el estado nutricional al ingreso. Esos autores encontraron que 27% de los pacientes desnutridos tuvieron complicaciones intrahospitalarias, en comparación con 16.8% de los pacientes bien nutridos, lo que significa que el riesgo de complicaciones en un paciente desnutrido es 60 veces mayor en relación con un paciente no desnutrido para un riesgo relativo (RR) de 1.60 (IC=1.20-2.14; $p<0.01$) y, más aún, en los pacientes con desnutrición severa en quienes la incidencia de complicaciones se incrementó a 42.8% con riesgo relativo de 2.54 (IC=1.77-3.66; $p<0.01$).

De igual forma, la incidencia de complicaciones infecciosas fue mayor en los pacientes desnutridos (19.4%) en comparación con los no desnutridos (10.1%); la misma tendencia se observó para el caso de las complicaciones no infecciosas (20.5 *versus* 8.4%, respectivamente). De esta forma y mediante análisis de regresión logística, donde se incluyeron los factores de riesgo de complicaciones, se estableció que la desnutrición moderada y severa confirió una razón de momios para complicaciones de 1.60 (intervalos de confianza 1.09-2.35, $p<0.05$) y que el hecho de mantener un buen estado de nutrición confirió un efecto protector en contra de las complicaciones hospitalarias, con una razón de momios de 0.70 (intervalos de confianza 0.59-0.83, $p<0.05$).

La desnutrición se constituyó en un factor de riesgo para mortalidad, con una razón de momios de 1.87 (intervalos de confianza 1.01-3.43, $p<0.05$), lo que implica que el riesgo de morir en un paciente desnutrido es 2.63 (intervalos de confianza 1.55-5.27, $p<0.05$) veces mayor que el de un paciente no desnutrido.¹⁷

En un estudio semejante, realizado en una población francesa con diagnóstico de cáncer, Pressoir y colaboradores¹⁹ encontraron que la desnutrición al ingreso se asoció con mayor necesidad de antibióticos (35.5 vs 22.8%, $p<0.001$) y estancia hospitalaria más prolongada (19.3 ± 19.4 días vs 13.3 ± 19.4 días $p<0.0001$), esto en relación con pacientes no desnutridos. El mismo hallazgo ocurrió cuando se evaluó la mortalidad, que fue de 26.7% en el grupo de pacientes desnutridos *versus* 11.8% en los bien nutridos ($p<0.0001$). Se confiere a la desnutrición una razón de momios (OR) de 2.7 (1.9-3.9) para un desenlace fatal, y más aún, entre los diferentes grados de desnutrición, los pacientes severamente desnutridos tuvieron mayor mortalidad que quienes tenían desnutrición leve [mortalidad 37.1%, OR 4.4 (intervalos de confianza 2.8-6.9)] *versus* [20.2% OR 1.9 (1.2-2.9)], respectivamente. En el mismo estudio se estableció que la desnutrición es un factor asociado con muerte, con una razón de momios de 2.47 (IC 1.40-4.36, $p=0.002$).

El efecto de las alteraciones nutricias en la mortalidad no corresponde sólo al periodo agudo de la enfermedad, sino a que este permanece a largo plazo. Está demostrado que la mortalidad durante el primer año es mayor en pacientes desnutridos que en los bien nutridos (34 vs 4.1%, respectivamente), manteniéndose este incremento en la mortalidad a los dos años (42.6 vs 6.7%) y tres años (48.5

vs 9.9%) posteriores al egreso hospitalario, con lo que la desnutrición confiere un incremento en el riesgo de muerte a largo plazo de 4.4 (IC 3.3-6.0, $p < 0.001$).⁴

Le repercusión negativa relacionada con la desnutrición no sólo se observa en términos de mayor morbilidad sino, incluso, en el grado de severidad de la misma, tal como lo informan Iizaka y colaboradores, quienes documentaron que en población anciana desnutrida con úlceras por presión, la profundidad y severidad de las mismas fue mayor (OR, 1.88; 95% CI, 1.03-3.45) en los que padecían desnutrición severa.²⁰

La importancia de los efectos de la desnutrición en la mortalidad se demuestran, también, en otro estudio reciente, efectuado por Alberda y su grupo,²¹ quienes mediante el seguimiento de una cohorte multinacional de pacientes en estado crítico encontraron que la prevención de la desnutrición, mediante una adecuada terapia médica nutricional, dio un factor protector para mortalidad a 60 días, razón de momios 0.76 [CI 0.61-0.95, ($p = 0.014$)], además de reducir, en promedio, 3.5 días la necesidad de ventilación mecánica [IC 1.2-5.9, ($p = 0.003$)].

En cuanto a los efectos de la desnutrición en la duración de la hospitalización, los pacientes desnutridos tienen, en promedio, estancias hospitalarias más prolongadas, con diferencias entre 6.9 ± 7.3 días para pacientes desnutridos *versus* 4.6 ± 5.6 para pacientes no desnutridos.⁴ Otra serie similar demostró una estancia hospitalaria de hasta 17.2 días en pacientes desnutridos, comparada con 9.1 días en pacientes no desnutridos.¹ La desnutrición es un factor de riesgo de mayor número de readmisiones hospitalarias;²² los pacientes desnutridos tienen entre 30 y 90% más rehospitalizaciones a los 60, 90 y 180 días posteriores al egreso hospitalario, que los pacientes bien nutridos.⁴

En relación con los costos derivados de la desnutrición está documentado que ésta incrementa los costos de la atención hospitalaria entre 24 y 70%,^{4, 23-25} aunado a que la posibilidad de independencia funcional al egreso con la de los pacientes desnutridos se ve reducida en comparación con los pacientes bien nutridos (66%, 41% *vs* $p < 0.05$), lo que a su vez implica mayor necesidad de recursos para el cuidado en su domicilio (costos 31% mayores para pacientes desnutridos *vs* 12% en pacientes no desnutridos, con una $p < .001$) y, por ende, mayor costo económico y de recursos humanos y materiales.²³ Si la identificación de la desnutrición mediante tamizaje y la implantación de estrategias de prevención y tratamiento son de bajo

costo, se justifica con creces la aplicación de programas de tratamiento médico nutricional en las instituciones hospitalarias, como un recurso costeable que permite reducir las repercusiones asociadas con la desnutrición en términos de morbilidad y mortalidad y económicos.²⁶

De acuerdo con los datos expuestos es indudable que la desnutrición hospitalaria representa un problema actual y real, con malas consecuencias tangibles en términos pronósticos, económicos, de empleo de recursos materiales y humanos, y repercusiones en la calidad de vida al egreso pero que, sin embargo, con frecuencia es inadvertida o subdiagnosticada, sea como entidad clínico-funcional bien definida o, al menos, con identificación de los factores de riesgo que implican que un paciente se desnutra.^{27,28}

En función de lo anterior, las principales sociedades profesionales en el ámbito de la nutrición clínica, desde hace más de una década han emitido una serie de lineamientos o estándares de atención médica-nutricional, orientadas al abordaje nutricional de pacientes hospitalizados, y que van desde la identificación de la desnutrición o factores de riesgo asociados con su desarrollo (al ingreso hospitalario o durante su estancia), estratificación del grado de desnutrición y sus repercusiones funcionales, hasta el diseño, implantación, monitorización y seguimiento del tratamiento médico nutricional que corresponda a cada caso en particular, para que estas acciones se efectúen en forma oportuna, pertinente e integral.^{18, 29-41}

Etiología y clasificación de la desnutrición

Sin duda, la complejidad de los padecimientos que concurren en los pacientes hospitalizados, la interacción entre estos y los efectos combinados de morbilidades previas, alteración en el patrón de ingesta dietario previo y durante la hospitalización, las interacciones fármaco-nutrientes y las diversas intervenciones médicas a las que el paciente es sujeto durante su estancia en el hospital, conducen a una larga lista de potenciales factores condicionantes o causales de las alteraciones en la composición corporal y en la función, implícitas en el diagnóstico de desnutrición, con el consecuente riesgo de omitir alguno de estos factores etiológicos y, por ende, no atender con oportunidad a su identificación y corrección.

Por lo anterior, en fechas recientes se propuso un enfoque integrador para la búsqueda de las causas de desnutrición desde el punto de vista fisiopatológico; es decir, atención a las causas subyacentes que dieron lugar a ésta,

independientemente del diagnóstico primario del paciente. Esto es, definir las condiciones metabólicas adaptativas o disfuncionales que llevaron, en forma aislada o combinada, a la desnutrición. Esta propuesta no sólo ofrece implicaciones de mejor comprensión y entendimiento de los mecanismos subyacentes de la desnutrición sino que, a su vez, define los alcances de las estrategias para su abordaje, diagnóstico, tratamiento y curso pronóstico.^{32,33,42} Para esto se han definido tres escenarios metabólicos que ocurren en respuesta a igual número de entidades específicas:^{32, 33, 42}

- a) El ayuno o disminución en la ingesta dietaria, con inadecuación a los requerimientos proteico-calóricos establecidos para el paciente, conforme a su condición física, edad y género.
- b) La inflamación, con la consecuente expresión de mediadores inflamatorios y sus efectos en los compartimientos corporales y el metabolismo energético.
- c) La duración de la respuesta inflamatoria en el curso del tiempo, sea aguda o crónica.

Con este enfoque basado en el o los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la desnutrición, se evita el uso indiscriminado de diversos términos existentes en la bibliografía para referirse a las alteraciones nutricionales y a la composición corporal de un paciente, muchas de ellas derivadas del pobre conocimiento del mecanismo fisiopatológico subyacente o porque no existe el suficiente consenso en cuanto a su significado y criterios para su elaboración diagnóstica.^{32, 33, 42}

Las tres categorías de procesos subyacentes no son mutuamente excluyentes porque en un mismo paciente puede coexistir la combinación de éstas en algún momento del curso de la enfermedad, sea en forma sincrónica o asincrónica. Cuando todas concurren se suman los efectos o las repercusiones negativas que a cada padecimiento corresponden potenciándose, por ende, sus potenciales efectos nocivos.^{32,33,42} (Cuadro 1)

Desnutrición asociada con ayuno

En la bibliografía se refiere como marasmo. La desnutrición asociada con ayuno deriva de la inadecuación o falta de correlación entre los requerimientos energéticos del individuo y sus aportes proteico-calóricos a través de la ingesta dietaria, lo que conduce a déficit proteico-energético. La definición de desnutrición asociada con ayuno, como padecimiento único, implica la ausencia de procesos inflamatorios agudos o crónicos. La repercusión

Cuadro 1. Tipos de desnutrición y condiciones clínicas representativas. Pueden coexistir los tres tipos de desnutrición en un mismo paciente. Las condiciones clínicas descritas son de tipo enunciativo, más no limitativo, porque pueden incluirse otras.

<i>Tipo de desnutrición</i>	<i>Condiciones clínicas</i>
Desnutrición asociada con ayuno (emaciación, <i>starvation</i>).	Trastornos de la conducta alimentaria (anorexia nervosa). Trastornos psiquiátricos (depresión, demencia). Retraso en el desarrollo psicomotriz. Problemas de deglución, masticación y dentición. Abandono y marginación social. Refugiados y desplazados por conflictos sociopolíticos. Huelgas de hambre. Catástrofes humanitarias y ambientales. Segregación (prisioneros) Interacciones fármaco-nutrimiento.
Desnutrición asociada con procesos inflamatorios agudos (desnutrición proteico-calórica)	Sepsis Traumatismo Quemaduras Condición aguda del paciente críticamente enfermo. Postoperatorio complicado de cirugía. Fístulas enterocutáneas. Pancreatitis aguda. Enfermedad inflamatoria intestinal (exacerbaciones)
Desnutrición asociada con procesos inflamatorios crónicos (caquexia)	Cáncer Caquexia cardiaca Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Artritis reumatoide Lupus eritematoso generalizado VIH/SIDA Procesos infecciosos crónicos. Insuficiencia hepática Insuficiencia renal Hipertiroidismo Enfermedad inflamatoria intestinal (curso crónico) Enteropatía por gluten Pancreatitis crónica Úlceras por decúbito Síndrome del paciente crónicamente en estado crítico

en la composición corporal deriva sólo de la consecuente necesidad de la movilización de reserva energética del tejido adiposo y de las proteínas estructurales, con su consecuente respuesta metabólica y hormonal de tipo adaptativa, y cuya finalidad consiste en obtener energía

que permita el mantenimiento de las funciones corporales básicas.^{32, 33, 42}

La desnutrición asociada con ayuno suele vincularse con problemas nutricionales de poblaciones de países en vías de desarrollo, donde no existe el suficiente acceso a alimentos de calidad. La desnutrición por ayuno o baja ingesta se observa, frecuentemente, en individuos en quienes su acceso o disponibilidad de alimentos se ve limitada por cuestiones de aislamiento social, marginación, pobreza extrema, procesos discapacitantes, abandono, adicciones, trastornos de la conducta alimentaria, postración en cama o con problemas de movilidad, dentición, deglución, disgeusia, efectos secundarios de medicamentos que impidan el adecuado aporte, digestión, absorción y transporte de nutrimentos, deterioro cognitivo, huelgas de hambre, entre otros. Todas estas condiciones clínicas y sociales implican disminución en la calidad de la alimentación, con consecuentes déficit energéticos y repercusión deletérea en el peso, composición corporal y función.^{16, 32,33,42,43} Estos padecimientos no son infrecuentes en los pacientes que ingresan a las instituciones hospitalarias y que, por ende, tienen riesgo de desnutrición asociada con el ayuno, aun cuando éste no sea del todo absoluto. En un estudio realizado en México se encontró que incluso 67% de los pacientes ancianos admitidos a una institución hospitalaria tenían factores de riesgo para desnutrición cuando se evaluaron con la escala Mini Nutritional Assessment, herramienta de tamizaje nutricional que, precisamente, aborda la existencia de factores asociados con la baja ingestión dietaria y desnutrición secundaria a ésta.⁸ Otro estudio similar, realizado en población asiática que acudía a un programa de rehabilitación, demostró que la prevalencia de desnutrición asociada con ayuno, como entidad pura, fue de 16%.⁴⁴

Una de las características distintivas de la desnutrición asociada con ayuno es la respuesta metabólica de tipo adaptativa, tendiente a preservar las funciones corporales básicas a expensas de la disminución en los tejidos no vitales, de la disminución en el gasto energético en reposo, cese de la actividad física con la finalidad de disminuir el gasto energético correspondiente a ésta, y la movilización del tejido adiposo para la provisión de ácidos grasos libres y su posterior oxidación en forma de cuerpos cetónicos, disminución de la secreción de insulina y de la síntesis de proteínas estructurales en el músculo (proteínas somáticas) e incremento en la movilización de proteínas periféricas

para el aporte de aminoácidos esenciales para la síntesis hepática de proteínas con función estructural o dinámica (proteínas viscerales). Estas últimas se consideran esenciales para el funcionamiento de órganos clave, como: el corazón, riñón, cerebro, pulmones e hígado.^{45, 46} Como característica adicional no existen edemas ni estado de hiperhidratación, en virtud de que en ausencia de inflamación, los mecanismos de integridad endotelial están conservados y, por ende, no existe fuga hacia terceros espacios, condición que distingue a la desnutrición asociada con ayuno o marasmo, de la desnutrición vinculada con procesos inflamatorios.^{32,33,43,47,48}

En función de la ausencia de procesos inflamatorios que limiten el llenado de los compartimentos y la respuesta neuroendocrina adaptativa al bajo aporte energético, la desnutrición vinculada con ayuno, responde en términos de satisfacción nutricional cuando se regulariza o restablece, gradualmente, el equilibrio energético entre los requerimientos y la ingesta dietaria,^{32,33,43,44} siempre con las medidas necesarias para prevenir el síndrome de realimentación.⁴⁹

Desnutrición asociada con procesos inflamatorios

También referida como desnutrición proteico-calórica (kwashiorkor) con inflamación aguda o como caquexia con procesos inflamatorios crónicos.^{31-33, 50, 51}

Su definición se basa en la coexistencia de procesos inflamatorios, la consecuente respuesta neurohumoral que los acompaña y sus efectos en el metabolismo energético y la composición corporal. Su característica distintiva es el efecto de mediadores inflamatorios o citocinas, particularmente factor de necrosis tumoral, interleucina-1, interleucina-6 e interferón- γ .⁴⁷ Estos mediadores, en conjunto con el incremento en la secreción de catecolaminas, glucagón y resistencia a la insulina, participan como desencadenantes de un conjunto de respuestas metabólicas con alteración en el metabolismo energético y activación del sistema inmunitario que, a diferencia de la respuesta adaptativa de la desnutrición asociada con ayuno, implican una alteración de la regulación o pérdida de la homeostasia del metabolismo energético, alteraciones en la utilización de sustratos, incremento en la degradación proteica, estrés oxidativo, síntesis de reactantes de fase aguda, entre otros. Todos estos son procesos fisiopatológicos característicos de los estados inflamatorios que implican consecuentes alteraciones en la composición corporal y la función.^{44, 47, 52,53}

La inflamación puede ocurrir en un contexto de procesos agudos o crónicos y de larga evolución. Con la característica de que la magnitud de la respuesta puede diferir entre los procesos agudos, donde por lo general se expresa con mayor amplitud de la respuesta inflamatoria y sus consecuencias, frecuentemente en forma suprafisiológica y en un tiempo relativamente corto, en comparación de los procesos crónicos, donde la respuesta es de bajo grado pero sostenida a lo largo del tiempo. El impacto es la desnutrición asociada con procesos agudos, conocida como desnutrición proteico-calórica, que lleva a un rápido deterioro en la condición nutricional, composición corporal y funcionalidad del individuo, con pérdida acelerada de sus funciones y en consecuencia potencial impacto en términos de morbilidad y mortalidad a corto y mediano plazo. Las entidades clínicas asociadas característicamente son: sepsis, quemaduras extensas, el paciente críticamente enfermo, traumatismos múltiples, entre otros.^{44, 47, 51, 53}

En la fisiopatología de la desnutrición proteico-calórica o asociada con procesos inflamatorios agudos, destaca el estrés oxidativo, disfunción e incremento en la permeabilidad endotelial, con fuga de líquido hacia terceros espacios, incremento del agua corporal total y formación de edema, de ahí que el edema sea la característica tradicionalmente asociada con el kwashiorkor.^{50, 51, 53}

En comparación con la desnutrición asociada con procesos inflamatorios agudos, en la desnutrición vinculada con procesos inflamatorios crónicos, propiamente llamada caquexia, el deterioro nutricional se inicia en forma paulatina, con deterioro de la composición corporal y función, gradual y progresivo, con repercusión en la morbilidad y mortalidad a mediano y largo plazo.⁴⁸ El ejemplo prototípico es la caquexia asociada con cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedades reumáticas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.^{47, 54 55, 56}

En la desnutrición proteico-calórica y la caquexia, esta última de curso crónico, existe pérdida del compartimiento proteico, particularmente masa muscular, con la única diferencia que en el caso de la desnutrición proteico-calórica, la pérdida de masa muscular ocurre en un tiempo corto, haciéndose manifiesta la disfunción en una forma más temprana en comparación con la caquexia, en la que la pérdida de masa muscular y el deterioro funcional ocurren en forma más gradual.³¹⁻³³ Indefectiblemente, la repercusión de la pérdida de masa magra y tejido funcional en ambos

casos, traduce o afecta sustancialmente el curso pronóstico de la enfermedad, la calidad de vida y la supervivencia del sujeto.^{48,57-59}

En términos de la composición corporal, en la desnutrición proteico calórica o kwashiorkor hay pérdida de masa magra y de edemas.³¹⁻³³ Bioquímicamente existe elevación de reactantes de fase aguda, disglucemia, disminución de proteínas viscerales, como la albúmina, transferrina y prealbúmina.⁵² La magnitud de las alteraciones bioquímicas dependerá de la severidad o grado de la respuesta inflamatoria, según la entidad clínica condicionante.⁵² A diferencia, en la caquexia, el incremento en las concentraciones de reactantes de fase aguda, aunque también existe, ocurre en menor magnitud, lo que se ha llamado inflamación de bajo grado, ejerciendo su efecto deletéreo en función de la elevación persistente a lo largo del tiempo.^{44, 60}

En virtud de que las alteraciones nutricionales en la desnutrición asociada con inflamación dependen primariamente de las alteraciones neurohumorales que subyace a los procesos inflamatorios,^{50, 51} la recuperación de éstas no depende exclusivamente de la repleción de nutrientes o restauración del equilibrio energético en el caso de que se haya visto afectado, sino de la resolución de la respuesta inflamatoria y el proceso condicionante, o en el caso de que la curación del mismo no sea posible, de su control y estabilización.³¹⁻³³ Las intervenciones médico nutricias ofrecen la posibilidad de modular la respuesta inmunitaria mediante el empleo selectivo de ciertos nutrientes y, de esta forma, minimizar o reducir el impacto que, sobre el metabolismo energético, oxidación de sustratos y la composición corporal que los mediadores de inflamación tienen, particularmente en el caso de la desnutrición asociada con procesos inflamatorios agudos y en pacientes críticamente enfermos.⁶¹

CONCLUSIÓN

La desnutrición hospitalaria representa un problema al interior de las instituciones de salud, derivado del impacto negativo que ésta ejerce, sobre el curso pronóstico, la supervivencia, calidad de vida al egreso hospitalario, la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de mayor movilización de recursos humanos y materiales, entre otros.

La identificación temprana de los factores de riesgo que contribuyen a la desnutrición hospitalaria, su prevención, y su óptimo manejo, permiten solventar las consecuencias deletéreas de ésta en el paciente y la economía de los sistemas de salud.

Definir los mecanismos fisiopatológicos que condicionan desnutrición y las consecuencias metabólicas, que de estos derivan, es una estrategia útil para el diseño, implantación, monitorización, seguimiento y evaluación de una terapia médica nutricia temprana y pertinente a la condición clínica de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27:5-15.
2. Planas M, Audivert S, Pérez-Portabella C, Burgos R, Puiggrós C, Casanelles JM, et al. Nutritional status among adult patients admitted to an university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clin Nutr* 2004;23:1016-24.
3. Corish CA, Flood P, Mulligan S, Kennedy NP. Apparent low frequency of undernutrition in Dublin hospital in-patients: should we review the anthropometric thresholds for clinical practice?. *Br J Nutr* 2000;84:325-35.
4. Barreto Penié J; Cuban Group for the Study of Hospital Malnutrition. State of malnutrition in Cuban hospitals. *Nutrition* 2005;21:487-97.
5. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006;25:563-72.
6. Vanderwee K, Clays E, Bocquaert I, Gobert M, Folens B, Defloor T. Malnutrition and associated factors in elderly hospital patients: a Belgian cross-sectional, multi-centre study. *Clin Nutr* 2010;29:469-76.
7. Agarwal E, Ferguson M, Banks M, Bauer J, Capra S, Isenring E. Nutritional status and dietary intake of acute care patients: results from the Nutrition Care Day Survey 2010. *Clin Nutr* 2012;31:41-7.
8. Reyes JG, Zúñiga AS, Cruz MG. Prevalence of hyponutrition in the elderly at admission to the hospital. *Nutr Hosp* 2007;22:702-709.
9. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994;308:945-948.
10. Weinsier RL, Hunker EM, Krumdieck CL, Butterworth CE. Hospital malnutrition. A prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. *Am J Clin Nutr* 1979;32:418-426.
11. Aquino R de C, Philippi ST. Identification of malnutrition risk factors in hospitalized patients. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57:637-643.
12. Holyday M, Daniells S, Bare M, Caplan GA, Petocz P, Bolin T. Malnutrition screening and early nutrition intervention in hospitalised patients in acute aged care: a randomised controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2012;16:562-568.
13. Marco J, Barba R, Zapatero A, Matía P, Plaza S, Losa JE, et al. Prevalence of the notification of malnutrition in the departments of Internal Medicine and its prognostic implications. *Clin Nutr* 2011;30:450-454.
14. Lim SL, Ong KC, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr* 2012;31:345-350.
15. Ockenga J, Freudenreich M, Zakonsky R, Norman K, Pirlich M, Lochs H. Nutritional assessment and management in hospitalized patients: Implication for DRG-based reimbursement and health care quality. *Clin Nutr* 2005;24:913-919.
16. Braunschweig C, Gomez S, Sheean PM. Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalized for more than 7 days. *J Am Diet Assoc* 2000;100:1316-1322.
17. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003;22:235-239.
18. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM, Halfens RJ, Meijers JM, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr* 2008;27:706-716.
19. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 2010;102:966-971.
20. Izaka S, Okuwa M, Sugama J, Sanada H. The impact of malnutrition and nutrition-related factors on the development and severity of pressure ulcers in older patients receiving home care. *Clin Nutr* 2010;29:47-53.
21. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, Heyland DK. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009;35:1728-1737.
22. Lobo Támer G, Ruiz López MD, Pérez de la Cruz AJ. Hospital malnutrition: relation between the hospital length of stay and the rate of early readmissions. *Med Clin (Barc)* 2009;21:377-384.
23. Chima CS, Barco K, Dewitt ML, Maeda M, Teran JC, Mullen KD. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs, and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc* 1997;97:975-978.
24. Braunschweig C, Gomez S, Sheean PM. Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalized for more than 7 days. *J Am Diet Assoc* 2000;100(11):1316-22.
25. Elia M. The economics of malnutrition. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2009;12:29-40.
26. Kruizenga HM, Van Tulder MW, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, Van Bokhorst-de van der Schueren MA. Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1082-1089.
27. Crenn P. Reconnaître et traiter la dénutrition dans la pratique ambulatoire. *Nutrition clinique et métabolisme* 2011;25:183-189.
28. Bernard M, Aussel C, Cynober L. Marqueurs de la dénutrition et de son risque ou marqueurs des complications liées à la dénutrition? *Nutrition clinique et métabolisme* 2007;21:52-59.

29. Thibault R, Daniel Francon D, Servais Eloumou S, Piquet MA. Évaluation de l'état nutritionnel péri-opératoire. *Nutrition clinique et métabolisme* 2010;24:157-166.
30. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:133-156.
31. Mueller C, Compher C, Ellen DM; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:16-24.
32. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalva RF, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:156-159.
33. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalva RF, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr* 2010;29:151-153.
34. Castillo Pineda JC, Figueredo Grijalva R, Dugloszewski C, Díaz Reynoso JA, Spolidoro Noroña JV, Matos A, et al. Declaración de Cancún: declaración internacional de Cancún sobre el derecho a la nutrición en los hospitales. *Nutr Hosp* 2008;23:413-417.
35. Huhmann MB, August DA. Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Clinical guidelines for nutrition support in cancer patients: nutrition screening and assessment. *Nutr Clin Pract* 2008;23:182-188.
36. Ukleja A, Freeman KL, Gilbert K, Kochevar M, Kraft MD, Russell MK, et al. Standards for nutrition support: adult hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 2010;25:403-414.
37. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Academy Malnutrition Work Group, et al. Consensus statement of the academy of nutrition and dietetics/american society for parenteral and enteral nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 2012;112:730-738.
38. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Academy Malnutrition Work Group, et al. Consensus statement of the academy of nutrition and dietetics/american society for parenteral and enteral nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:275-283.
39. Jensen GL, Hsiao PY, Wheeler D. Adult nutrition assessment tutorial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:267-274.
40. Romero G, Paugham-Burtz C, Bachmann P, Badinand B. Référentiel de pratiques professionnelles: prise en charge nutritionnelle préopératoire, juin 2011. *Nutrition clinique et métabolisme* 2012;26:25-33.
41. National Institute for Health and Clinical excellence (NHS). Nutrition support in adults: NICE guideline. London: NHS;2006, [Fecha de consulta 30 Julio 2012]. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10978/29979/29979.pdf>
42. Jensen GL, Bistran B, Roubenoff R, Heimbürger DC. Malnutrition syndromes: a conundrum vs continuum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:710-716.
43. Pirlich M, Schütz T, Kemps M, Luhman N, Minko N, Lübke HJ, et al. Social risk factors for hospital malnutrition. *Nutrition* 2005;21:295-300.
44. Yaxley A, Miller MD, Fraser RJ, Cobiac L, Crotty M. The complexity of treating wasting in ambulatory rehabilitation: is it starvation, sarcopenia, cachexia or a combination of these conditions?. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21:386-393.
45. Bursztein S, Elwyn DH, Askanazi J, Kinney JM, Kvetan V, Rothkopf MM, et al. Fuel utilization in normal, starving and pathological states, en Bursztein S, editor. *Energy metabolism, indirect calorimetry and nutrition*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989; 119-171.
46. Palesty JA, Dudrick SJ. The Goldilocks paradigm of starvation and refeeding. *Nutr Clin Pract* 2006;21:147-154.
47. Seelaender M, Batista M Junior, Lira F, Silverio R, Rossi-Fanelli F. Inflammation in cancer cachexia: To resolve or not to resolve (is that the question?). *Clin Nutr* 2012 Feb 18 [Epub ahead of print].
48. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-799.
49. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010;26(2):156-67.
50. Seres DS, Resurrección LB. Kwashiorkor: dysmetabolism versus malnutrition. *Nutr Clin Pract* 2003;18:297-301.
51. Storch KJ. Terminology: kwashiorkor and visceral protein. *Nutr Clin Pract* 2001;16:359-362.
52. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
53. Ait Hssain A, Souweine B, Cano NJ. Physiopathologie de la dénutrition en réanimation. *Nutrition clinique et métabolisme* 2011;25:29-35.
54. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121:227-252.
55. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
56. Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1219-1223.
57. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29:154-159.
58. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007;26:289-301.
59. Bravo Ramírez A, Martínez Martínez M, Hurtado Torres GF, Abud Mendoza C. Composición corporal en mujeres mexicanas con lupus eritematoso sistémico. *Nutr Hosp* 2012;27(3):950-51.
60. Jason M, Hollander JM, Mechanick JL. Nutrition support and the chronic critical illness syndrome. *Nutr Clin Pract* 2006;21:587-604.
61. Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: An update. *Nutrition* 2010;26:701-707.

La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante

Laura Olivia Estrada-Hernández,¹ María de Lourdes Morales-Enríquez,² María Daniela Ríos- Smith,³ María del Rocío Estrada-Hernández,⁴ Dante Jesús Rivera-Zetina⁵

RESUMEN

La farmacovigilancia es un concepto amplio que abarca la observación de todos los efectos benéficos y nocivos que produce un medicamento, es un instrumento para el conocimiento de la prescripción segura y racional de los fármacos, luego que estos son recetados a la población que los consume en condiciones reales. Su objetivo primordial es mejorar el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación con el consumo de medicamentos y de todas las intervenciones médicas o paramédicas. Además, contribuir al asesoramiento científico de los beneficios, daños y riesgos implícitos de los medicamentos, alentando la seguridad y el uso racional y más efectivo (incluido el costo-beneficio) y promover el entendimiento, la educación y la práctica clínica en farmacovigilancia y la efectiva comunicación entre los usuarios.

Palabras clave: farmacovigilancia, México, mejoramiento y cuidado de los pacientes.

ABSTRACT

Pharmacovigilance is a broad concept that encompasses the observation of all the beneficial and harmful that produces a drug, is a tool for understanding the safe and rational use of drugs, then these are prescribed to people who consume under real. Its primary objective is to improve the care and safety of patients in relation to the use and consumption of all drugs and medical or paramedical interventions. Also contribute to the scientific advice of the benefits, harms and risks of medicines, encouraging safety and the rational and more effective (including cost-benefit) and promote understanding, education and clinical practice in pharmacovigilance and effective communication between users.

Key words: Pharmacovigilance, Mexico, and improving patient care.

El conocimiento de la toxicidad derivada del consumo o aplicación de medicamentos genera especial preocupación entre los pacientes, los prescriptores, los dispensadores y las autoridades regulatorias. Las reacciones adversas son una causa importante, no sólo de consulta médica, sino también de ingreso hospitalario

y, en ocasiones, de muerte del paciente. Además, en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos no sólo como consecuencia de la relación riesgo-beneficio desfavorable no identificada cuando se autorizó la comercialización.¹

Como se describe en un documento de la Organización Mundial de la Salud para la seguridad del paciente, uno de los principales elementos de los programas para mejorar la seguridad de los pacientes es tener la capacidad y la calidad de captar la información más completa posible acerca de las reacciones adversas y errores de la medicación,² para que pueda usarse como una fuente de conocimientos y como acciones de bases preventivas en el futuro. Si no hay una reacción posterior a que ocurra un evento o al resultado de cualquier análisis, entonces la lección no puede ser aprendida, se pierde la oportunidad de generar el problema, y no se manifestará la capacidad de producir lesiones potentes y aplicables amplias.¹ Esto pasa por dos ejes fundamentales:

a) La adecuada información de la farmacología clínica y terapéutica en todos los niveles para lograr el uso más

¹ Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia.
² Gestor de Calidad. Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

³ Coordinador de Capacitación, Farmacovigilancia, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

⁴ Médico adscrito al Hospital Manuel Gea González.

⁵ Jefe del servicio Medicina Interna, Centro Médico ISSSEMYN.

Correspondencia: Dra. María de Lourdes Morales-Enríquez. Correo electrónico: madelourdes_morales@yahoo.com.mx
Recibido: 13 de octubre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Estrada-Hernández LO, Morales-Enríquez ML, Ríos- Smith MD, Estrada-Hernández MR, Rivera-Zetina DJ. La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante. Med Inter Mex 2013;29:200-203.

www.nietoeditores.com.mx

apropiado de medicamentos, en general y *b)* disponer de un sistema de farmacovigilancia.

La farmacovigilancia es una actividad que cada vez requiere mayor atención por parte de la industria farmacéutica y las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, en particular de las unidades hospitalarias. Esto con base en la aplicación de la Norma Oficial Mexicana 2001-2004: *Instalación y operación de la farmacovigilancia*, que indica la obligatoriedad de la industria farmacéutica de reportar la sospecha de reacciones adversas e integrar un Comité de Farmacovigilancia en cada unidad hospitalaria.

Las actividades de un Comité de Farmacovigilancia se dirigen a identificar, registrar y evaluar las reacciones adversas conocidas y desconocidas para determinar su incidencia y la frecuencia en la población mexicana. Recuerdese que la mayor parte de los estudios se efectúan en poblaciones distintas a la nuestra, como la europea o anglosajona. Otras acciones son: cuantificar sus riesgos, prevenirlos o minimizarlos. Además, tomar todas las medidas regulatorias, en su caso las autoridades, e informar a los profesionales de la salud y a la comunidad, para fomentar la prescripción segura y racional del medicamento.

De igual forma, a partir de 1951, la *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations (JCAHO)* ha elaborado criterios de buenas practicas y estándares, entre los que destacan los criterios para mejorar la prescripción segura de medicamentos y establecer estrategias de cambios estructurales y organizativos para evitar eventos adversos.

Cinco conceptos básicos para toda actividad de farmacovigilancia

Farmacovigilancia: ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información de los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas y prevenir daños en los pacientes.

Centro Nacional de farmacovigilancia: organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las actividades de farmacovigilancia en el país y participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

Centro Institucional de farmacovigilancia: Unidad de Farmacovigilancia que participa oficialmente en el Programa Nacional de Farmacovigilancia de manera

coordinada con el Centro Nacional, ésta puede estar incluida en los Servicios de Salud de los Estados de la República Mexicana, las instituciones de salud de las Escuelas de Medicina o de Farmacia o en un centro de toxicología clínica.

Reacción adversa a medicamentos: cualquier efecto perjudicial y no deseado que sobreviene a dosis indicadas para el hombre con fines de profilaxis, diagnóstico, tratamiento o modificación de una función.

Notificación espontánea: método empleado en la Farmacovigilancia consistente en el reporte voluntario por parte de los profesionales de la salud en lo concerniente a la sospecha de reacciones adversas de los medicamentos.

Reporte de sospecha de reacción adversa: formato oficial llenado por el notificador o por el responsable de Farmacovigilancia correspondiente.

La calidad de la información se valora de la siguiente manera:

Grado 0: cuando se desconocen la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas de tratamiento.

Grado 1: cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de la reacción adversa y del tratamiento.

Grado 2: cuando además de los datos del Grado I, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y desenlace.

Grado 3: cuando además de los datos anteriores contiene los relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuente de la re-administración del medicamento (re-administración positiva).

Es fundamental que se trabaje con mayor ahínco en mejorar la calidad de la información.

Se aplican algoritmos de causalidad (naranja modificado) y se les otorga una clasificación de acuerdo con la calidad de la información y la valoración de causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

- a) Cierta*: consistente en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración de un medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, enfermedad concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

- b) *Probable*: consiste en un evento (manifestación clínica o prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración de medicamentos y que difícilmente puede atribuirse al padecimiento, enfermedades concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento sospechoso se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario volver a administrar el medicamento.
- c) *Posible*: consiste en un evento o manifestación que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, que también puede atribuirse a la evolución natural del fármaco, enfermedades concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de información relacionada con la suspensión del fármaco o, bien, no es clara.
- d) *Dudosa*: consiste en un evento que sigue la secuencia de tiempo desde la administración del último medicamento que hace la relación de causalidad improbable (no imposible) lo que puede explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural de la enfermedad, o bien debido a la existencia de enfermedades concomitantes o a la administración de otros fármacos.
- e) *Condicional-inclasificable*: consiste en un evento que no puede evaluarse adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún se están analizando.
- f) *No evaluable-inclasificable*: consiste en un reporte sugerente de reacción adversa que no puede evaluarse debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede completarse ni verificarse.

Los eventos adversos, las sospechas y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican según el grado de intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

- I) *Leves*: hay signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir la suspensión del medicamento.
- II) *Moderadas*: interfieren con las actividades habituales del paciente (pueden provocar bajas laborales o escolares) sin amenazar directamente su vida. Requieren tratamiento farmacológico y pueden o

no requerir la suspensión del fármaco causante de la reacción adversa.

III) *Graves* (serio): cualquier manifestación morbosa que sobreviene luego de la administración de cualquier dosis de medicamento y que:

- * Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- * Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria
- * Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- * Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- * Letal. Contribuye directamente o indirectamente en la muerte.

El Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, se adhirió a esta instrucción desde enero de 2009, capacitó a los responsables como farmacovigilantes y cumplió con los procedimientos administrativos necesarios del Centro Nacional de Farmacovigilancia (Comisión para la Prevención de Riesgos Sanitarios COFEPRIS) para la instalación de un Centro Institucional de farmacovigilancia durante el año 2009.

El centro institucional inició sus funciones oficiales en febrero de 2010 y es el responsable de identificar, notificar, valorar y prevenir las sospechas adversas a medicamentos, realiza labores de información, promoción y educación al personal de salud y a los pacientes en general acerca del Programa Nacional de Farmacovigilancia y la aplicación estricta de la Norma Oficial Mexicana 220 en el campo de su responsabilidad.

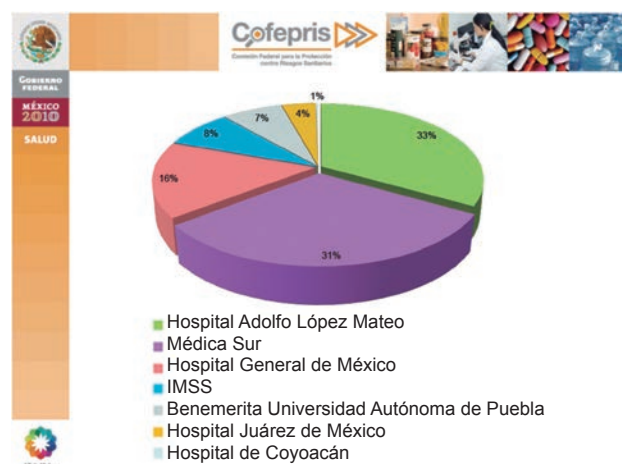


Figura 1. Notificación de sospechas de reacciones adversas. CI 2010

En el año 2010 aún no fungíamos como organismo evaluador de las sospechas de las reacciones adversas, por eso todos los formatos de sospecha de Reacciones Adversas a Medicamento se entregaron en el Centro Nacional de Farmacovigilancia y el equipo de analistas realizó la evolución y la calificación de las mismas. En el año 2010 nos situamos como segundo lugar de instituciones de salud en México en reportar reacciones adversas con calidad de información grado 2/3 y que permitió un reconocimiento a nuestra institución en el Congreso Nacional de Farmacovigilancia realizado en León, Guanajuato, en ese mismo año.

En el año 2011 se trabajó intensamente. Se han revisado alrededor de 3,000 sospechas de reacciones adversas que se enviaron al Centro Nacional de Farmacovigilancia y cumplían con los más altos estándares de información y determinadas por nuestro grupo como ciertas o probables, únicamente.

REFERENCIAS

1. Ley General de Salud. Actualizaciones.
2. Reglamento de Insumos para la Salud, Art. 38 (Las reacciones adversas de los medicamentos *u otros insumos* que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deben hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los insumos).
3. Reglamento de Insumos para la Salud, Art. 131 (Pueden importar insumos registrados para su comercialización, las personas que cuenten con las instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y que garanticen el control de su calidad y farmacovigilancia, de acuerdo con los requisitos establecidos).
4. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 para la instalación y operación de la Farmacovigilancia.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005 para la vigilancia, prevención y control de las infecciones nosocomiales.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-249-SSA1-2010 para mezclas estériles, nutricionales, medicamentosas e instalaciones para su preparación.
7. Suplemento para los establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud.
8. Suplemento para establecimientos dedicados a la venta, suministro de medicamentos y demás insumos para la salud. Secretaría de Salud. COFEPRIS, 2010.
9. anual de funcionamiento de las Farmacias del IMSS. Clave de la Norma 90 ORG, diciembre, 1999.
10. Manual de Integración y Funcionamiento del Comité de Farmacia y Terapéutica del IMSS, 2000.
11. Instrucción 96/2008 de SICALIDAD que establece los componentes de la Línea de Acción para el uso racional de medicamentos.
12. Instrucción 171/2009 que establece el Comité de Calidad y Seguridad del paciente (COCASEP).
13. Reglamento del Comité Central de Farmacia y Terapéutica ISSSEMYN, Estado de México 2007.
14. Procedimiento para coordinar las actividades de I COFAT. Centro Regional de Alta Especialidad de Chiapas. Septiembre, 2008.
15. Manual de Integración y Funcionamiento: Comité de farmacia y Terapéutica. Instituto Nacional de Pediatría, 2010.
1. ASPH Guidelines for the scientific and therapeutic evaluation of drug of Hospital formularies. Am J Hosp Pharm 1981;38:1043-1044.
2. Wertheimer A, Daniels C. Manual para la administración de farmacias hospitalarias. Organización Panamericana de la Salud, OPS. Colombia, 1987.
3. Boada T, Estivil E, García B. Justificación y necesidad de la guía Farmacoterapéutica. Revista de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospital 1988;12(3).
4. Sterne SC, Uchida KM, Iteem SA. Improving the presentation of drug information to pharmacy and therapeutics committees for formulary decisions. Am J Health-Syst Pharm 1996;53:1162-1164.
5. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Selección y Formularios de Medicamentos. Programa Regional de Medicamentos Esenciales OPS/OMS. Washington, 1997.
6. Bases para el desarrollo y aprovechamiento sanitario de la farmacia hospitalaria. Organización Panamericana de la Salud, Septiembre 1997.
7. Global Strategy for Containment of Microbiol Resistente. WHO/CSR/DRS/2001. 2ª 2001 World Health Organization, Geneva.
8. Estrategia OMS de medicamentos 2004/07 y 2008-2013 (Who Medicines strategy).
9. Programa de acción SICALIDAD. Secretaría de Salud, 2007.
10. Manual del Residente de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Grupo ENE Publicidad, 2007.
11. Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria. Secretaría de Salud, 2009.
12. Norma General Técnica 113. Organización y funcionamiento de los Comités de Farmacia y Terapéutica para la Red asistencial de Salud Pública. Ministerio de Salud. Chile, 2009.
13. Manual para la integración del COFAT en Unidades Hospitalarias Pertenecientes al Sistema Nacional de Salud del Estado de Hidalgo, junio 2010.
14. Puigventos ,F.;, Santos Ramos, B, ;Ortega, A.;, Duraán Gracia e.;E. Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish Hospitals. Pharm World Sci 2010;32:767-775.
15. Guías para los Comités de Farmacia y Terapéutica. Ministerio de Salud y Deportes. Bolivia 2010;767-775.
16. M. Olmo yM y col. et. Al.Dirección por objetivos y su impacto sobre la calidad de la prescripción de los especialistas al alta y en la consulta externa. Farmacia Hospitalaria 2011;35(02).

DOCUMENTOS

Leishmaniasis visceral, reporte de cuatro casos y revisión de la bibliografía

Víctor Cruz-Hernández,¹ Samuel León-Tapia,¹ Miguel Ángel Cruz-Reyes,¹ Rosa Sosa-López,² Ángeles Arango-Díaz,² Edith González-Sánchez²

RESUMEN

La manifestación clínica de la leishmaniasis visceral americana es con: fiebre, adenomegalias, esplenomegalia y, en ocasiones, anemia, leucopenia y trombocitopenia, por la afectación a la médula ósea como parte del sistema fagocítico mononuclear. El estudio de la médula ósea es un recurso más para el diagnóstico rápido, fácil y económico de esta afección. Además, es útil para establecer el diagnóstico diferencial, que incluye a las enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas. Se reportan tres casos de leishmaniasis visceral americana de nuestro hospital, uno de ellos tratado con anfotericina B, con buena respuesta porque se curó.

Palabras clave: leishmaniasis visceral, médula ósea, anfotericina.

ABSTRACT

American visceral leishmaniasis clinically manifested by fever, lymphadenopathy, splenomegaly, and sometimes may have anemia, leukopenia and thrombocytopenia, because bone marrow may be involvement as part of the mononuclear phagocytic system. The study of bone marrow is a resource for a rapid, easy and affordable diagnostic of this entity. It also serves to make a differential diagnosis including myeloproliferative and lymphoproliferative diseases. We present three cases of LVA in our hospital; one of them was treated with amphotericin B responded well to healing.

Key words: Visceral leishmaniasis, bone marrow, amphotericin.

La leishmania la describieron Leishman y Donovan en 1903, al aislar el parásito del bazo de las personas afectadas. En la actualidad se conoce como *Leishmania donovani*. La leishmania es un protozoo intracelular que origina una variedad de síndromes con tres formas clínicas: cutánea, mucosa y visceral. La leishmaniasis visceral, conocida también como kala azar, se caracteriza por: fiebre, hepato-esplenomegalia severa, linfadenopatía, caquexia progresiva y complicación hematológica con anemia, leucopenia, trombocitopenia

o pancitopenia, puede acompañarse de hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, si no se trata tiene una mortalidad elevada.

La patogenia de esta enfermedad se inicia con la picadura del flebótomo, que inocula la piel del sujeto afectado con el promastigote (parásito flagelado), transcurre un periodo de incubación que va de diez días a dos años. El promastigote es fagocitado por el macrófago, que queda englobado en una vacuola parasitófaga que se une a lisosomas que contienen enzimas proteolíticas que pueden matar o digerir al parásito. Si el parásito resiste a la inmunidad innata, se diferencia convirtiéndose en amastigote y se multiplica en el macrófago, éste muere y libera amastigotes, que son fagocitados por otros macrófagos. En la destrucción del parásito interviene todo el sistema inmunológico, principalmente de tipo celular. Los linfocitos T, NK, las cininas, el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral participan activamente. Para que la leishmaniasis visceral se inicie, el huésped debe estar inmunodeprimido, como sucede en los pacientes con VIH-SIDA o los desnutridos, sobre todo en las zonas endémicas.^{1,2,3}

El diagnóstico de leishmaniasis visceral se realiza por cultivo de los microorganismos obtenidos del material de la biopsia o aspirado, o por la existencia de amastigotes in-

¹ Hematólogo e internista.

² Laboratorio de Hematología. Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, Secretaría de Salud. Oaxaca, Oax.

Correspondencia: Dr. Víctor Cruz Hernández. División de Medicina Interna y Hematología, Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso. Calzada Porfirio Díaz 400, Oaxaca 68040 Oax. Correo electrónico: adulvictor@yahoo.com.mx
Recibido: 16 de noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Cruz-Hernández V, León-Tapia S, Cruz-Reyes MA, Sosa-López R, Arango-Díaz A, González-Sánchez E. Leishmaniasis visceral, reporte de cuatro casos y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2013;29:204-209.

www.nietoeditores.com.mx

tracelulares (cuerpos de Leishman-Donovan) en la médula ósea, bazo, hígado, ganglios linfáticos o sangre periférica; también puede hacerse por medio de la serología o por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).⁴ El agente infeccioso más común de la leishmaniasis visceral es la *Leishmania donovani*, o *L. infantum*, *L. tropica*, *L. chagasi*.

Esta enfermedad se distribuye, sobre todo, en zonas rurales tropicales y subtropicales, en la India, Bangladesh, Pakistán, China, regiones meridionales de la ex-Unión Soviética, en el Oriente Medio, la cuenca del Mediterráneo, Sudán, Kenia, Etiopía y parte de la zona subsahariana de África y en toda América.

El primer caso de leishmaniasis visceral en México se describió en 1952, en Huitzuco, Guerrero; en Puebla en 1961, y en el decenio de 1980 se reportaron los primeros casos en Oaxaca y Morelos. El foco más importante en el país se localiza en el estado de Chiapas, según reportes de 1990. El Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE) tipificó por primera vez a *L. chagasi* como agente causal de leishmaniasis visceral en México. Entre 1952 y 2005 se reportaron 91 casos de leishmaniasis visceral, de los que 78 corresponden al estado de Chiapas, los restantes son casos aislados de otras regiones de nuestro país.

El tratamiento utilizado a partir de 1940 es con sales de antimonio pentavalente: estibogluconato de sodio y antimoniato de meglutamina; otros medicamentos de segunda línea son: anfotericina B y pentamidina, hoy estos son de primera línea.⁴⁻¹¹

Aquí se reportan cuatro casos de leishmaniasis visceral, diagnosticados y tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso de la ciudad de Oaxaca, con el propósito de contribuir al conocimiento de esta enfermedad.

CASO 1

Paciente masculino de 22 años de edad, originario y residente de Santa Cruz Iturbide Itundujia, Tlaxiaco, Oaxaca (región de la Mixteca baja), de ocupación campesino, que convive con animales: gallinas, cabras, perros, gatos, caballos, ratas; además de exposición a cuevas, combe negativo. Un antecedente de importancia es que el día 9 de diciembre de 2006 tuvo un cuadro de tos productiva y expectoración purulenta, acompañado de fiebre y vesículas en los labios que evolucionaron a costras serohemáticas

y, posteriormente, a úlceras orales y dolor faríngeo. En marzo de 2007 se repitió el cuadro de infección de las vías respiratorias, acompañado de fiebre y diarrea con moco. En septiembre de 2007 reportó lesiones en la piel de las extremidades pélvicas, de tipo eritematoso y pruriginosas y se inició el crecimiento del perímetro abdominal y deterioro del estado general. En el mes de noviembre de 2007 fue enviado de su comunidad a la consulta de Hematología por sospecha de un probable síndrome linfoproliferativo.

Exploración física: palidez +++, caquético +++. Signos vitales: tensión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 85 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, temperatura de 38°C, peso: 45 kg. Los datos abdominales más relevantes fueron: hepatomegalia: 6-6-6 cm, esplenomegalia 20-20-25 cm sobre las líneas convencionales, no dolorosa a la palpación, peristalsis normal. Hemoglobina 6.5 g/dL, leucocitos: 650/mm³, plaquetas: 65,000/mm³, reticulocitos corregidos de 1%. La química sanguínea y las pruebas de funcionamiento hepático se reportaron normales; VIH negativo, electrocardiograma normal. En el aspirado de médula ósea se encontró hipocelularidad, histiocitos con parásitos fagocitados que corresponden a amastigotes de leishmania (Figura 1). La tomografía tóraco-abdominal reportó datos de hepatoesplenomegalia (Figura 2 y 3). Se trató con anfotericina B a la dosis de 1 mg al día, con dosis total acumulativa de 1 g. La evolución fue hacia la mejoría y curación.

CASO 2

Paciente femenina de tres años de edad, originaria de Tehuantepec, Oaxaca, con cuadro clínico de más de seis

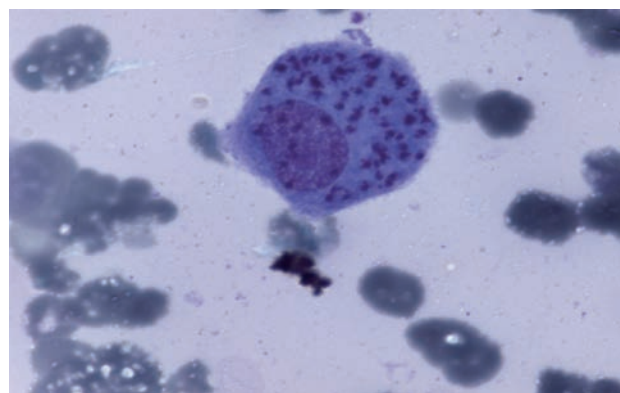


Figura 1. Histiocito con amastigotes de Leishmania.

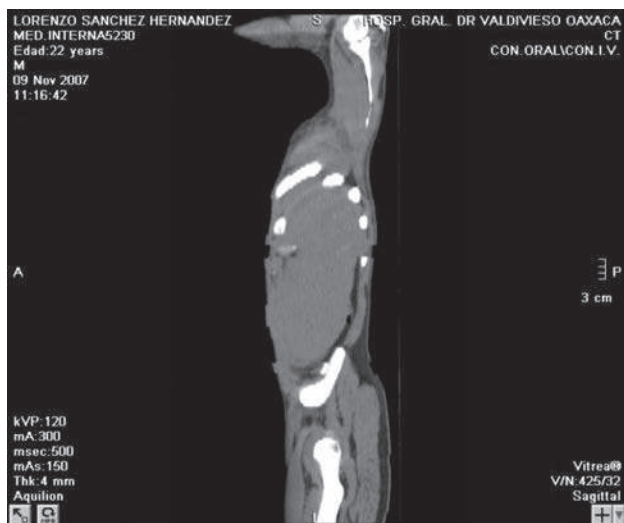


Figura 2. TAC de corte lateral, con gran esplenomegalia.



Figura 3. TAC de corte transversal con gran hepatoesplenomegalia.

meses de evolución. Ingresó al hospital en enero de 2008, con: fiebre, ictericia, palidez y hemorragia activa, hepatoesplenomegalia severas. La citometría hemática reportó datos de anemia y trombocitopenia severas y leucocitos normales. Por las manifestaciones clínicas y los resultados de los estudios de laboratorio se decidió realizarle un aspirado de médula ósea en el que se encontraron parásitos compatibles con leishmania; se integró el diagnóstico de leishmaniasis visceral. La paciente falleció a las 24 horas posteriores a su ingreso al hospital.

CASO 3

Paciente femenina de 69 años de edad, con antecedentes de lesiones cutáneas y enucleación del ojo izquierdo, un año antes de su cuadro por el que ingresó a nuestro hospital; se desconocen los diagnósticos histopatológicos. En octubre de 2009 ingresó al servicio de Medicina Interna por fiebre, pérdida de peso de 8 kg, hepatomegalia 3-3-3 cm y esplenomegalia moderada 8-6-4 cm, de tres meses de evolución. Los estudios de citometría hemática reportaron: anemia moderada, leucopenia leve y plaquetas normales. Debido al cuadro clínico y la afectación hematológica se realizó un estudio de médula ósea en el que se observaron parásitos de leishmania, con esto se integró el diagnóstico de leishmaniasis visceral. Se trató con anfotericina B a dosis de 1 mg/kg/peso/día, con dosis total acumulativa de 1.5 g. Ante la mejoría clínica, se decidió su alta del hospital.

CASO 4

Paciente de 16 años edad, originaria del Istmo de Tehuantepec, Oaxaca. Se hospitalizó en el servicio de Medicina Interna en febrero de 2011, con padecimiento seis meses de evolución con los datos clínicos siguientes: palidez de tegumentos, lesiones dermatológicas con ulceraciones en diversas partes del cuerpo (Figuras 4 y 5), principalmente en el dorso de la mano y el antebrazo de ambas extremidades (Figura 6). Cardiopulmonar normal. Abdomen con hepatomegalia: 1-1-1 cm y bazo: 6-4-4 cm en líneas convencionales (Figura 7). Se reportó hemoglobina de 9 g, leucocitos 3000, plaquetas 30,000. En la valoración hematológica se descartaron: enfermedad autoinmunitaria, mieloproliferativa y linfoproliferativa. El estudio de aspirado de médula ósea mostró histiocitos con inclusiones de parásitos en fase de amastigote; se estableció el diagnóstico de leishmaniasis visceral y se trató con anfotericina hasta completar la dosis total de 1 g. Se observó mejoría clínica de las lesiones dermatológicas, disminución del volumen del bazo a 1-1-1-cm y desaparición de la hepatomegalia; el estudio de citometría hemática se normalizó. La paciente se dio de alta del hospital a las seis semanas, por mejoría.

Comentario

En los cuatro casos los pacientes tuvieron visceromegalias acompañadas de anemia, leucopenia y trombocitopenia



Figura 4. Úlcera en el muslo izquierdo.



Figura 5. Úlceras en el tobillo derecho.

que obligaron a realizar el estudio de aspirado de médula ósea y, como hallazgo: parásitos intracelulares.



Figura 6. Úlcera interdigital en la mano derecha.

DISCUSIÓN

La leishmaniasis visceral americana es una enfermedad parasitaria con cuadro clínico caracterizado por: hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalias, mal estado general, caquexia y fiebre. En los estudios de citometría hemática hay: anemia, leucopenia o trombocitopenia, y suele simular una enfermedad linfoproliferativa. Por todo esto requiere valoración hematológica y estudio obligado de aspirado de médula ósea, de donde se puede obtenerse el diagnóstico con el hallazgo de los amastigotes, como en los casos aquí reportados. La leishmaniasis es causada por un protozoo intracelular del género *Leishmania*, que es endémica en regiones tropicales o subtropicales, en donde el reservorio principal son los roedores y caninos. El ser humano es el reservorio incidental. La leishmaniosis se transmite por la picadura del flebótomo hembra; el parásito se encuentra en la saliva del mosquito que lo inocula en la piel del hospedero al momento de su alimentación, al



Figura 7. Esplenomegalia.

regurgitarlo, en la forma de promastigote flagelado, ahí se une a receptores de macrófagos que, al ser fagocitados, se convierten en amastigote no flagelado. La reproducción es por fisión binaria y, tras la rotura de los macrófagos, son liberados y fagocitados por otros macrófagos. Se requieren, al menos, siete días para ser infectantes.^{1-3,12-15}

La leishmaniasis visceral tiene un periodo de incubación de 10 días a 24 meses, con una fase aguda o clásica. En la fase aguda hay fiebre, hepatoesplenomegalia con predominio de la esplenomegalia, y en la forma clásica hay visceromegalias gigantes acompañadas de citopenias graves, con un curso fatal si no se recibe tratamiento oportuno y específico.

En la leishmaniasis visceral se distinguen cuatro periodos de la enfermedad: 1) inicial: posterior a la aparición de un nódulo de coloración rosa, endurecido y cubierto por una escama en el sitio de la picadura del flebotomo; 2) periodo de incubación: caracterizado por el inicio insidioso, con astenia, adinamia, palidez de tegumentos, hiporexia y discreto

aumento del tamaño del bazo, que puede pasar inadvertido, acompañado de elevación de la temperatura corporal. 3) Periodo de estado: la fiebre se incrementa más, es de tipo irregular o remitente, con aumento rápido del tamaño del bazo en todas las direcciones, sobre todo hacia abajo y a la derecha. Se caracteriza por su consistencia dura a la palpación. El hígado puede verse discretamente afectado. 4) Periodo caquético: gran disminución de la masa muscular, con adelgazamiento de la pared abdominal, lo que hace más ostensible la esplenomegalia, con gran agotamiento físico.

En esta enfermedad siempre debe descartarse un proceso linfoproliferativo, leucemias o linfomas, y sospechar la leishmaniasis visceral en las zonas endémicas de México. Los grupos de alto riesgo son los niños menores de un año y los individuos mayores de 65 años. Los niños menores de 10 años, incluso 90% de los casos, pueden manifestar: fiebre, tos, vómito y diarrea, y debe hacerse diagnóstico diferencial con enfermedades infecciosas; pueden complicarse con hemofagocitosis. Los amastigotes de la leishmaniasis visceral deben diferenciarse del histoplasma porque el aspecto morfológico es parecido.^{4,10,16-19}

En los cuatro casos reportados había hepatoesplenomegalia, dos casos con pancitopenia y dos con bicitopenia que obligaron el estudio de la médula ósea. En ésta, las líneas celulares fueron normales pero con infiltración por parásitos intracelulares (Figura 1). Al paciente del primer caso se le dio seguimiento durante dos años después de la curación. En el del segundo caso no hubo oportunidad de tratamiento porque falleció. El tercer paciente terminó el tratamiento con anfotericina y no fue posible su seguimiento a partir del alta hospitalaria. El cuarto caso tuvo una evolución favorable hasta la fecha. El tratamiento suministrado fue, también, con anfotericina B a dosis total acumulativa de 1.5 g, sin complicaciones.

En la bibliografía médica no se encuentran reportes de leishmaniasis visceral ocurridos en el estado de Oaxaca, por eso se reportan estos cuatro casos. En Chiapas, zona endémica cercana a la región del Istmo de Tehuantepec, la leishmaniasis visceral es una posibilidad diagnóstica ante casos de hepatoesplenomegalia, fiebre y alteraciones de la citometría hemática que se registren en estas zonas. Un dato relevante es un caso de esta enfermedad en la región de la Mixteca Baja, que es una zona cálida y húmeda, en donde nunca se habían encontrado casos de leishmaniasis visceral.

CONCLUSION

Por las características clínicas de la leishmaniasis visceral, es importante considerarla cuando se establece el diagnóstico diferencial de las enfermedades linfoproliferativas. El aspirado de médula ósea es de gran utilidad porque pueden encontrarse los parásitos de la enfermedad, como sucedió en los cuatro casos aquí reportados.

PERSPECTIVAS

La aparición de enfermedades estrictamente tropicales en áreas geográficas donde prácticamente eran desconocidas, debe alertarnos a considerar su diagnóstico y pensar en ellas; esto quizá debido al cambio climático global que se está dando en nuestro planeta.

REFERENCIAS

1. Albrecht H. Redefining AIDS: Towards a modification of the current AIDS case definition. *Clin Infect Dis* 1997;24:64-74.
2. Kubar J, Marty P, Lelièvre A, et al. Visceral leishmaniosis in HIV-positive patients: primary infection, reactivation and latent infection. Impact of CD4+ T lymphocyte counts. *AIDS* 1998;12:2147-2153.
3. Gershkovich P, Wasan EK, Sivak O et al. Visceral leishmaniasis affects liver and spleen concentrations of amphotericin B following administration to mice. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:535-537.
4. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature Reviews Microbiology*, 2007.
5. Córdova C, Albertos N, Andrade F, Canto S. Leishmaniasis: estudio preliminar en una localidad de la zona endémica del estado de Tabasco. *Salud Pública Mex* 1993;35:345-350.
6. Ingeborg B, Carrada-Figueroa G, Gudiño-Zayas G, González C, Berzunza-Cruz M, Rivas-Sánchez B. Análisis de leishmaniasis en México, consulta de expertos. *OPS/OMS*, 2005;227-233.
7. Hernández-Flores JJ, Juan-Aguirre J, Zamora-Chávez A. Leishmaniasis visceral tratada con anfotericina B. *Bol Med Hosp Infant* 2007;64.
8. Berman JD. Human Leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997;24:684-703.
9. Herwaldt B. Leishmaniasis. *Lancet* 1999;354:1191-1199.
10. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den BM. The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years. *Clinical Microbiology Reviews*, 2008.
11. Leishmaniasis, actualización 2007. Organización Panamericana de la Salud.
12. Blanchette J, Racette N, Faure R, Siminovitch KA, et al. Leishmania-induced increases in activation of macrophage SHP-1 tyrosine phosphatase are associated with impaired interferon- γ triggered JAK2 activation. *Eur J Immunol* 1999; 29: 3737-3744.
13. Olivier M. Modulation of host cell intracellular Ca²⁺. *Parasitol Today* 1996;12:145-150.
14. Arias-Negrete S, Keller K, Chadee K. Proinflammatory cytokines regulate cyclooxygenase-2 mRNA expression in human macrophages. *Biochem Biophys Res Comm* 1995;208:582-589.
15. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:298-312.
16. Control del Informe de la Secretaría, Organización Mundial de la Salud, marzo 2007.
17. Córdoba-Lanús E, Piñero JE, González AC, et al. Detection of Leishmania braziliensis in Human Paraffin-embedded Tissues from Tucumán, Argentina by Polymerase Chain Reaction. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2005.
18. Epidemiología y control de la leishmaniasis en las Américas, por país o territorio. Organización Panamericana de la Salud, Cuaderno técnico 44.
19. Guía para el equipo de salud 5. Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación. www.msal.gov.ar

Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente

Daniel Alonso-Martínez,¹ Erick Ramiro-Guerrero,² Eduardo Espino-López³

RESUMEN

El criptococo es un hongo que suele localizarse en el suelo, por lo general afecta a pacientes inmunocomprometidos; sin embargo, también hay reportes de pacientes inmunocompetentes. La vía respiratoria es la principal puerta de entrada y, posteriormente, se disemina a otros sitios por vía hematógena, con tropismo hacia el sistema nervioso central. En los pacientes inmunocompetentes la presentación clínica difiere de la que se observa en quienes tienen alguna alteración inmunológica, porque pueden tener síntomas inespecíficos. El diagnóstico definitivo se establece con base en los resultados del análisis del líquido cefalo raquídeo o del cultivo de Sabouraud. El tratamiento y el pronóstico de los pacientes inmunocompetentes depende del estado clínico al diagnóstico.

Palabras clave: criptococosis meníngea, paciente inmunocompetente.

ABSTRACT

Cryptococcus is a fungus found mainly in the soil, usually affects immunocompromised patients but has been reported cases of immunocompetent patients, the respiratory route being the main way in and then spreading through the blood having tropism to the Nervous System Central. The clinical presentation in immunocompetent patients who are very different from those who have some immunological disorder, which may be of specific symptoms. The definitive diagnosis is in cerebrospinal fluid or Sabouraud culture. The treatment in the immunocompetent patient group and the prognosis depends on the clinical status at diagnosis.

Key words: Cryptococcal Meningitis, Immunocompetent patient.

La meningoencefalitis criptocócica es la manifestación clínica más frecuente de la criptococosis y una enfermedad que ha incrementado su incidencia en los últimos años en pacientes inmunocomprometidos, particularmente en los que padecen SIDA. El criptococo es un hongo frecuente del suelo, particularmente el adquirido por vía respiratoria del guano de aves.

Este hongo se inhala y, posteriormente, se disemina por vía hematógena, con tropismo hacia el sistema nervioso central. El proceso fisiopatológico no está aún debidamente

dilucidado; sin embargo, entre las hipótesis más aceptadas está la de que el líquido cefalorraquídeo es un medio de cultivo idóneo para este hongo. Las altas concentraciones de dopamina sirven de sustrato para la producción de melanina por este hongo. La producción de manitol origina el edema cerebral que, a su vez, inhibe la fagocitosis.^{1,2}

Los infiltrados de las células inflamatorias que participan en el proceso inflamatorio son, principalmente, mononucleares y escasos polimorfonucleares. En la corteza cerebral se forma un área de granulomas y quistes en donde en su interior se aloja este microorganismo que, en ocasiones, forma grandes granulomas y nódulos sólidos compuestos por fibroblastos, células gigantes y áreas de necrosis.³

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de pacientes con SIDA difiere del que manifiestan los que no están infectados por el VIH. Los pacientes sin SIDA, en ocasiones, tienen síntomas inespecíficos durante un largo periodo, casi todos agudos originados por la meningoencefalitis. Entre los síntomas principales están: cefaleas, cambios de la personalidad,

¹ Residente de la especialidad de Medicina Interna.

² Adscrito al servicio de Neurología.

³ Jefe del servicio de Medicina Interna.
Hospital Naval de Alta Especialidad, México, DF.

Correspondencia: Dr. Daniel Alonso Martínez. Eje 2 Oriente, tramo Heroica Escuela Naval 701, México 04830, DF. Correo electrónico: niceboy63@hotmail.com

Recibido: 4 de diciembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Alonso-Martínez D, Ramiro-Guerrero E, Espino-López E. Criptococosis meníngea en un paciente inmunocompetente. Med Int Mex 2013;28:210-212.

www.nietoeditores.com.mx

pérdida de la memoria y letargia en un lapso de dos a cuatro semanas. El cuadro es inespecífico y, en ocasiones, los síntomas señalados no se manifiestan, de ahí la complejidad del diagnóstico.^{4,5}

Enseguida se comunica el caso clínico de un paciente con criptococosis meníngea pero sin inmunocompromiso que fue atendido en el Hospital General Naval de Alta Especialidad.

CASO CLÍNICO

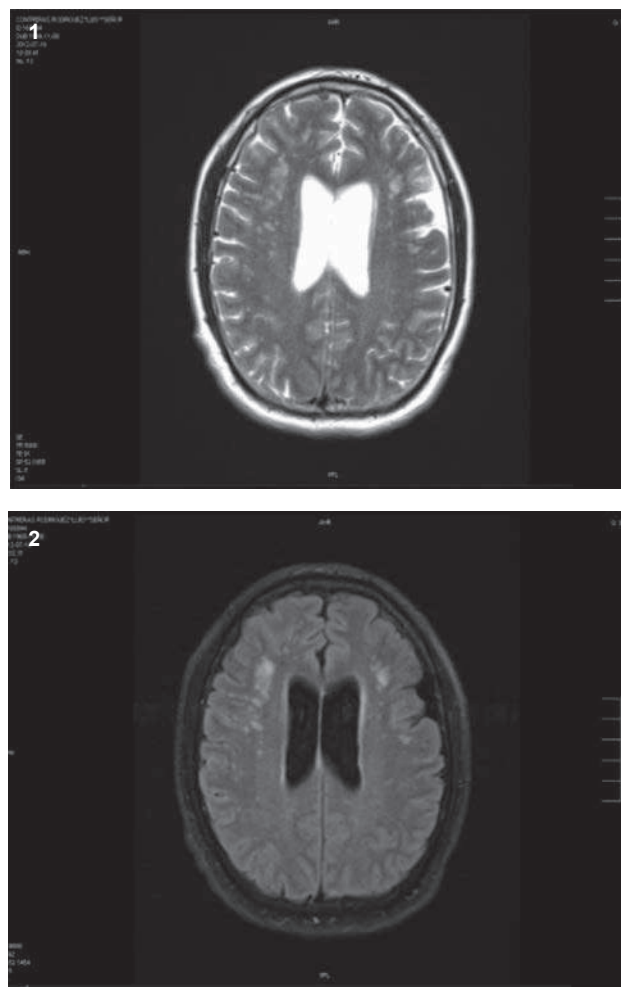
Paciente masculino de 42 años de edad, sin enfermedades crónico-degenerativas ni alergias, sin reconocimiento de que se le hubiera efectuado algún procedimiento quirúrgico. Se dedicaba al lavado de automóviles y era originario de la Ciudad de México. Fue llevado al servicio de Urgencias debido a las molestias originadas por una cefalea de dos semanas de evolución, tipo holocraneano, sin predominio de horario pero exacerbaba con los cambios de posición de bipedestación o decúbito supino. Se le indicó tratamiento con analgésicos con disminución parcial de los síntomas. Dos días después se agregaron: malestar general y fiebre de 38.5°C, sin predominio de horario e intermitente, motivo que originó su retorno al servicio de Urgencias. En esa ocasión se solicitó la valoración por parte de los médicos del servicio de Medicina Interna, quienes decidieron hospitalizarlo por banderas rojas neurológicas de cefalea y para iniciar el protocolo de estudio del paciente. Se le prescribió tratamiento empírico convencional con ceftriaxona y vancomicina, por sospecha diagnóstica de neuroinfección de causa bacteriana.

Durante la exploración física se registraron los siguientes datos: frecuencia cardíaca: 96 latidos por minuto, tensión arterial 130/80 mmHg, temperatura 39°C, 22 respiraciones por minuto. Desde el punto de vista neurológico sus funciones mentales superiores se encontraron conservadas, pares craneales negativos. La fuerza muscular estaba conservada; los reflejos de estiramiento muscular normales. Sensibilidad conservada. Meníngeos negativos, con adecuada coloración e hidratación de tegumentos. Los campos pulmonares se encontraron con adecuada entrada y salida de aire, sin datos de estertores ni sibilancias. Los ruidos cardíacos rítmicos, de buena intensidad, sin datos de soplos. El abdomen con peristalsis normal, sin datos de irritación peritoneal. Los miembros pélvicos y torácicos sin datos agregados.

La biometría hemática a su ingreso reportó: leucocitos de 11,200 cel/mm³, neutrófilos absolutos 700 cel/mm³, linfocitos absolutos de 800 cel/mm³, monocitos absolutos 600 cel/mm³, reactantes de fase aguda negativos tanto PCR y VSG, inmunoglobulinas dentro parámetros normales, el resto de los laboratorios y el perfil de lípidos, las pruebas de función hepática, química sanguínea, concentraciones de B12, ácido fólico, perfil de hierro dentro parámetros normales.

La tomografía de cráneo simple y contrastada sólo reportó datos de dilatación ventricular y enfermedad de pequeño vaso.

Posteriormente se le realizó una punción lumbar que reportó datos de xantocromia; leucocitos 40 cel/L, mono-



Figuras 1 y 2. Resonancia magnética de cráneo: dilatación ventricular y enfermedad de pequeño vaso.

nucleares 70 cel/L, proteinorraquia 200 mg/dL, tinción de gram negativa, tinta china positiva para criptococo.

Por lo anterior, se inició el protocolo para descartar factores de riesgo, sobre todo infectocontagiosos, como: virus de inmunodeficiencia humana, que resultó negativo en tres pruebas de ELISA, VHB y VHC negativo. El perfil TORCH también resultó negativo. Por lo que se refiere a la clínica persistió con cefalea, cada vez más intensa por lo que con los resultados de los diferentes estudios y el positivo para tinta china, se inició el tratamiento de la criptocosis meníngea. Se trató con anfotericina B y deoxicolato con fluconazol durante cuatro semanas. Permaneció con vigilancia estrecha, pendientes de los efectos adversos del tratamiento. Tuvo lesión renal aguda e hipocalemia en varias ocasiones. Se redujo la dosis de infusión del antifúngico. Durante las cuatro semanas que permaneció hospitalizado se le realizaron tres punciones lumbares de control; la última fue negativa en la tinta china.

Se decidió la alta del hospital por su mejoría clínica, con la indicación de continuar con fluconazol como terapia de mantenimiento; se le citó a los 30 días para control de líquido cefalorraquídeo.

DISCUSIÓN

El tratamiento aceptado de la criptocosis meníngea es con anfotericina más 5 flucitosina; sin embargo, este último medicamento es muy costoso y difícil de conseguir en nuestro medio, por eso la opción fue fluconazol a dosis altas, con el riesgo de causar insuficiencia hepática y los efectos adversos de la anfotericina.

El diagnóstico clínico es difícil de establecer por el inicio subagudo de los síntomas y la manifestación poco específica.

Esta infección debe sospecharse en pacientes inmunocomprometidos cuando padecen: fiebre, cefalea y signos y síntomas referidos al sistema nervioso central. También debe considerarse en individuos inmunocompetentes sin un cuadro sugerente de meningitis subaguda y en los que tienen contacto con aves.

La única forma de llegar al diagnóstico es por medio de una punción lumbar y la tinta china la herramienta que dará el diagnóstico definitivo; se encontrará levadura en aproximadamente 75% de los paciente con VIH y 50% de los inmunocompetentes.

El paciente de este reporte se trató con fluconazol como mantenimiento y se le realizó una nueva punción lumbar, al mes de egreso hospitalario, que resultó negativa, además de que ya no tuvo síntomas neurológicos.

REFERENCIAS

1. Nicola AM, Albuquerque P, Martinez LR, Dal-Rosso RA, Saylor C, et al. Macrophage autophagy in immunity to *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans*. *Infect Immun* 2012;80:3065-3076.
2. Goodley J, Hamilton AJ, Goodley J. Virulence factors of *Cryptococcus neoformans*. *Curr Top Med Mycol* 1996; 7:19-42.
3. Dickson DW, Casadevall A, Lee SC. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol* 1996;27:839-847.
4. Revest M, Decaux O, Frouget T, Cazalets C, Albert JD, et al. Cryptococcal infections in non-HIV infected patients. Study of four cases and review of literature. *Rev Med Interne* 2006;27:203-208.
5. Goldman JD, Vollmer ME, Luks AM. Cryptococcosis in the immunocompetent patient. *Respir Care* 2010;55:1499-1503.

Enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espino-bulbar). Reporte de caso y revisión de la bibliografía

Montserrat Berenice Durán-Salgado,¹ Francisca Fernández-Valverde,² Edwin Steven Vargas-Cañas,³ Paola Medina-Luna⁴

RESUMEN

La atrofia muscular espino-bulbar es una neuronopatía recesiva, ligada al cromosoma X de la edad adulta. Es un trastorno poliglutamínico ocasionado por la expansión de la vía de la poliglutamina en el receptor de andrógeno. La característica sobresaliente de la atrofia muscular espino-bulbar es la pérdida de motoneuronas en el asta anterior de la médula espinal y el tallo cerebral. Las manifestaciones clínicas son diversas y los estudios de laboratorio van desde hipercalemia asintomática hasta enfermedad muscular severa, con síntomas bulbares que pueden requerir asistencia mecánica ventilatoria. El diagnóstico se basa en la historia clínica, examen neurológico, estudios bioquímicos, estudios de velocidad de conducción nerviosa, electromiografía y análisis genético. En la actualidad no se dispone de tratamiento específico. El tratamiento es sintomático y, con frecuencia, se indican fármacos antioxidantes, como vitamina E y co-enzima Q10. Se reporta el caso de un paciente con un cuadro típico de la enfermedad de Kennedy, sin antecedentes familiares de la mutación.

Palabras clave: enfermedad de Kennedy, atrofia muscular espino-bulbar, trastorno poliglutamínico.

ABSTRACT

The muscular atrophy bulbous hawthorn is a recessive neuronopathic, linked to the X chromosome of adulthood. It is a disorder polyglutaminic caused by the expansion of the track of the polyglutamine repeat disorders in the androgen receptor. The outstanding characteristic of the muscle atrophy espino-bulbar is the loss of motoneurons in the Asta anterior of the spinal cord and brain stem. The clinical manifestations are diverse and the laboratory studies range from asymptomatic hyperkalemia until severe muscle disease, with bulbar symptoms that may require mechanical ventilatory support. The diagnosis is based on the medical history, neurological examination, biochemical studies, studies of nerve conduction velocity, electromyography and genetic analysis. Currently, there is no specific treatment. The treatment is symptomatic and often indicate drugs antioxidants such as vitamin E and co-enzyme Q10. It is reported the case of a patient with typical picture of the disease of Kennedy, without a family history of the mutation.

Key words: disease of Kennedy, muscular atrophy espino-bulbar, polyglutaminic disorder.

- ¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán.
- ² Laboratorio de Neuropatología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- ³ Servicio de Neurología, Clínica de Nervio y Músculo, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez.
- ⁴ Servicio de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez. México, DF.

Correspondencia: Dr. Edwin Steven Vargas-Cañas. Correo electrónico: stevenvc@hotmail.com

Recibido: 7 de febrero 2013. Aceptado: febrero 2013

Este artículo debe citarse como: Durán-Salgado MB, Fernández-Valverde F, Vargas-Cañas ES, Medina-Luna P. Enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espino-bulbar). Reporte de caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2013;29:213-218.

www.nietoeditores.com.mx

La atrofia muscular espino-bulbar la describieron por primera vez, en 1968, Kennedy y colaboradores; sin embargo, el defecto genético lo descubrió LaSpada, en 1991.^{1,5}

Esta atrofia se conoce también con el epónimo enfermedad de Kennedy, que se engloba en el rubro de enfermedades de la motoneurona hereditarias y se debe a una expansión anómala de la poliglutamina del receptor de andrógeno ubicado en el cromosoma X (q11-12).⁵

El receptor de andrógeno es un factor de transcripción ligando activado responsable de la respuesta del andrógeno en las células blanco. El receptor de andrógeno poli-Q-expandido es citotóxico y proteolítico e induce la muerte celular.^{4,7}

La incidencia de la enfermedad se desconoce, en Estados Unidos se estima en 1 por cada 40,000 hombres, para Europa, Australia y Brasil se describen reportes similares. La incidencia parece ser mayor en algunas regiones de Japón y en Finlandia, que se calcula en 13 por cada 85,000 individuos en esta región. La esperanza de vida no parece modificarse con la enfermedad.^{1,8}

La base genética de la enfermedad se asocia con la expansión de repetidos del trinucleótido citocina-adenina-guanina (CAG) de la porción proximal del brazo q del cromosoma X. A mayor expansión de tripletes de CAG, más temprana es la manifestación de la enfermedad y los síntomas más severos. Está ampliamente demostrado que la agregación del receptor de andrógeno mutado dentro del núcleo o el citoplasma, más específicamente en el aparato de Golgi, de las motoneuronas y las células viscerales, termina en la alteración del transporte axonal y transcripción, respectivamente.^{1,9,10}

La enfermedad se caracteriza por su aparición en la edad adulta, entre los 30 y 50 años. Los síntomas iniciales son: cuadriparesia a predominio proximal, temblor, fasciculaciones e intolerancia al ejercicio, aunque también se describen síntomas sensitivos y manifestaciones endocrinas.^{2,11}

El dato histopatológico característico es la pérdida de motoneuronas en el asta anterior de la médula espinal y el tallo cerebral.

La enfermedad se sospecha con la historia clínica y la exploración neurológica detalladas y se corrobora con CPK elevada, estudios de neuroconducción, electromiografía y análisis molecular. No se dispone de un tratamiento específico y el seguimiento multidisciplinario es indispensable para lograr mejor calidad de vida.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 43 años de edad, sin antecedentes familiares de importancia. Tabaquismo desde los 15 años de 4 a 5 cigarrillos al día, suspendido en forma intermitente. Apendicectomía sin complicaciones, fracturas múltiples secundarias a traumatismos resueltas sin complicaciones.

El padecimiento se inició cuatro años antes, con fatiga y disminución de la fuerza de la cintura pélvica, manifestada por la dificultad para levantarse de una silla, subir escaleras, incapacidad para correr, y disminución del pe-

rímetro de la marcha. Todos los síntomas se exacerbaban con la actividad física. Después tuvo paresia de la cintura escapular, fasciculaciones generalizadas y, desde hace un año, paresia distal de los miembros torácicos. Tres meses después se agregó: disartria, disfagia, disfonía (voz nasal) e imposibilidad para inflar globos. En todo momento negó mialgias.

A la exploración física se encontró: atrofia muscular generalizada de predominio proximal (Figuras 1, 2 y 3), cuadriparesia 4/5, fasciculaciones generalizadas, incluidos: lengua, reflejos osteotendinosos abolidos, en tanto que la sensibilidad en todas sus modalidades, metrías y diadococinesias estaban conservadas.

Los estudios de laboratorio reportaron CPK 1909 UI/L, glucosa 89 mg/dL, hemoglobina glucosilada 5.1%, AST 69 UI/L, ALT 84 UI/L, deshidrogenasa láctica 720 UI/L y perfil hormonal normal.

Los estudios electrofisiológicos reportaron una severa polineuropatía sensitivo-motora axonal con signos de denervación crónica y nula reinervación.

Por los datos de la exploración, la creatinfosfocinasa elevada y los estudios electrofisiológicos se decidió realizar biopsia del músculo deltoides, que reportó atrofia fascicular segmentaria alternada con fascículos de aspecto normal e incluso, algunos de ellos, con fibras hipertróficas, proliferación de tejido conectivo y adiposo interfascicular, núcleos en posición periférica, compatible con atrofia muscular progresiva.



Figura 1. Atrofia muscular proximal.



Figura 2. Atrofia muscular dorsal.

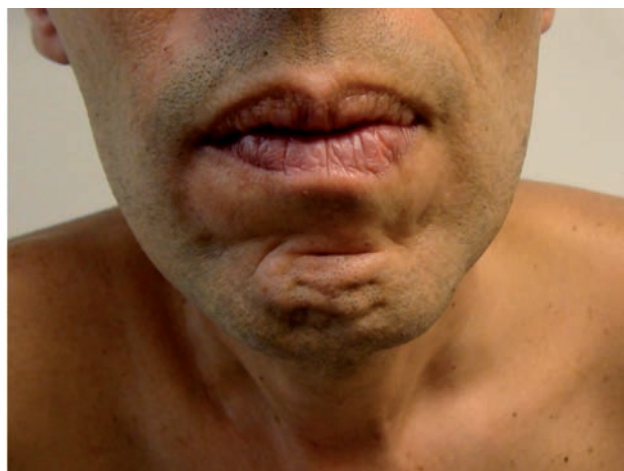


Figura 3. Atrofia de la musculatura de la cara.

Se solicitó la interconsulta con los especialistas del servicio de Genética para la realización de un estudio molecular por sospecha clínica de síndrome de Kennedy. Se confirmó la expansión CAG de 52 repetidos mediante técnica de PCR y Southern Blot del exón 1 del gen del receptor de andrógeno.

También lo evaluaron los médicos de los servicios de Medicina Interna, Neumología, Cardiología y Rehabilitación; sólo encontraron una leve dilatación del ventrículo derecho, sin relevancia clínica.

El paciente evolucionó a mayor debilidad muscular proximal y distal. En una ocasión se complicó con neu-

monía severa, que ameritó internamiento y asistencia mecánica ventilatoria no invasora. En la actualidad permanece en seguimiento por parte de los facultativos del servicio de Medicina Interna con tratamiento con L-carnitina y vitamina E.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La enfermedad de Kennedy es parte del grupo de enfermedades de la motoneurona, de carácter hereditario. Puesto que se trata de una enfermedad genética recesiva ligada al cromosoma X, sólo se manifiesta en varones; sin embargo, Schmidt, en el año 2002, describió la enfermedad en dos mujeres homocigotas.⁵

Existen múltiples reportes de casos aislados y de familias enteras con una amplia gama de espectro fenotípico.^{8,12-18}

Merry y colaboradores, en 1998, describieron la agregación y la toxicidad del receptor de andrógeno expandido y señalaron que el receptor de andrógeno mutado produce degeneración neuronal, secundaria a la disminución de la sensibilidad a los andrógenos.¹⁹ Los andrógenos afectan la fuerza de la musculatura. El efecto deletéreo de los andrógenos es mayor en el soma de la motoneurona que en el músculo en sí mismo.^{5,9}

La acumulación difusa del receptor de andrógeno mutado, a nivel del núcleo y citoplasma, particularmente en el aparato de Golgi de las motoneuronas y células viscerales, altera la función celular, principalmente en la transcripción o el transporte axonal, que produce una degeneración axonal secundaria a la disminución de la sensibilidad de los andrógenos. Existen estudios que sugieren que hay intentos moleculares por limitar la expansión del ARN mutante, con componentes del sistema de proteosomas de la ubiquitina (SPU) y proteínas chaperonas.^{1,7}

A partir de ello, Katsuno y su grupo, en el año 2003, evidenciaron el efecto terapéutico de la leuprorelina, un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), en la reducción de la liberación de testosterona.^{20,21}

La atrofia muscular espino-bulbar tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden variar según el número de repetidos CAG expandidos. A mayor número de repetidos expandidos, menor edad de inicio de los síntomas (fenómeno de anticipación).^{1,2,5,9}

La atrofia muscular y las fasciculaciones, sobre todo en la lengua, acompañadas de paresia proximal asimétrica

y reflejos osteotendinosos abolidos o disminuidos suelen conformar el cuadro clínico clásico.^{1,2}

La disartria y la disfagia, en un estudio de población japonesa, aparecieron entre los 6 y 10 años, respectivamente, luego del diagnóstico de la enfermedad.¹²

Los síntomas sensitivos se restringen a la hipoparestesia distal de los miembros pélvicos, atribuible a la pérdida menor de neuronas sensitivas en las raíces dorsales de la médula espinal, como una manifestación muchas veces subclínica.^{5,6}

Las manifestaciones extraneurológicas por polimorfismos del triplete CAG incluyen a las manifestaciones endocrinológicas, como la resistencia a los andrógenos, ginecomastia, concentraciones elevadas de testosterona y progesterona, atrofia testicular, criptorquidia, hirsutismo, infertilidad y depresión.¹¹

Los tamaños de las repeticiones entre 11 y 30 se asocian con cuenta elevada de espermatozoides, retardo mental y síntomas sensitivos, en tanto que las repeticiones entre 30 y 40 agregan mayor daño a los nervios motores.¹

Mientras más cortos sean los repetidos, el incremento en la transactivación del receptor de andrógeno es más evidente. En la población sana, las longitudes menores de repeticiones se asocian con mayor incidencia de trastornos mediados por andrógenos, incluida la hiperplasia prostática benigna, más de 36 repeticiones se asocian con infertilidad.^{13,22}

La extensión progresiva de los repetidos del CAG disminuye la actividad transcripcional del receptor de andrógeno (relacionada con proteínas Ras) y, por lo tanto, los individuos afectados tienen bajo riesgo de padecer cáncer de próstata, hecho que no se observa en los pacientes con repeticiones reducidas, debido al incremento de la sensibilidad a los andrógenos (activación no específica) y, esto a su vez, predispone a una susceptibilidad mayor a padecer cáncer prostático.^{23,24}

En contraste, el primer caso reportado de un paciente con cáncer de próstata y síndrome de Kennedy, el número de repeticiones del receptor de andrógeno fue de 52.²⁵

El diagnóstico diferencial se hace principalmente con esclerosis lateral amiotrófica, otras atrofas musculares espinales de inicio tardío, distrofias musculares, citopatías mitocondriales, polidermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción y varios fenotipos de enfermedades de motoneurona.^{1,13}

TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento específico. En materia experimental se está estudiando la leuprorelina, agonista de hormona liberadora de gonadotropina (LHRH), dado que los andrógenos están ampliamente vinculados con la aparición de la enfermedad.²⁰ Al respecto se han realizado algunos ensayos clínicos. Uno de estos en un solo paciente con cáncer de próstata que dio buenos resultados.^{7,26}

Entre las opciones terapéuticas experimentales están en estudio los inhibidores de la enzima histona deacetilasa (HDAC), como el butirato de sodio, que ha demostrado ser efectivo en la supresión de la HDAC al favorecer la restauración de la transcripción.

Una opción a futuro será la sobreexpresión del CHIP (proteína interactuante con el grupo carboxilo terminal de Hsp 90), que es una proteína que protege a la célula del estrés oxidativo y disminuye las manifestaciones clínicas al disminuir la cantidad de receptor de andrógeno mutado, localizada en el núcleo, por medio de la degradación.⁷

Los inductores de proteínas chaperonas 70, 90 Y 150 (Hsp 70, 90 Y 150) darán otro enfoque terapéutico, al igual que los inhibidores de HDAC aunque, hasta el momento, continúan sin resultados satisfactorios reproducibles en humanos.^{1,12}

La geranil-geranil-acetona (GGA) incrementa las proteínas chaperonas Hsp 70, 90 y 150 e inhibe la apoptosis, reduce, paralelamente, la acumulación del receptor de andrógeno mutado.

En modelos celulares de la división “Bio- and Soft Matter “ (BSMA) del Instituto Condensed Matter and Nanosciences (IMCN) de la Universidad de Lovaina, la sobreexpresión de las proteínas CHIP, hsp40, proteína *homo sapiens* con dominio J 1a (HsJ1a) y HsJ1b disminuyen el número de inclusiones celulares. Las HsJ1 incrementan la degradación de proteínas poli-Q por medio de la activación del sistema UB de proteosomas (UPS), enlenteciendo la neurodegeneración.⁷

Los inhibidores de Hsp90 disminuyen la degradación de proteínas, particularmente las que tienen alteración, como las del receptor de andrógeno mutado.

Otros, como los análogos de cumarina, interrumpen la interacción del receptor de andrógeno y sus co-reguladores por medio de la degradación del receptor de andrógeno y disminuyen las agregaciones de receptor de andrógeno

poli-expandidas, con esto se incrementa la supervivencia de la célula.⁷

En humanos, los andrógenos no han demostrado tener resultados benéficos significativos.^{1,7}

Pronóstico

De todas las enfermedades de la motoneurona, ésta es la que tiene mejor pronóstico y supervivencia; la progresión, generalmente, es lenta y la esperanza de vida es similar a la de los individuos sanos.

Las causas de muerte en estos pacientes son, principalmente, secundarias a procesos infecciosos e insuficiencia respiratoria con patrón restrictivo.^{1,4}

La participación del médico internista es de vital importancia al funcionar como “director de orquesta” entre las diferentes especialidades que atienden a estos pacientes, una vez diagnosticado, casi siempre por los neurólogos. Es importante establecer claramente las metas de los controles subsecuentes: rehabilitación física pulmonar, mejorar la calidad de la alimentación, optimizar el sueño y descanso, atender aspectos emocionales, prevenir complicaciones y dar tratamiento sintomático para las complicaciones menores.

La rehabilitación, física y pulmonar, es el pilar fundamental de la atención de los pacientes con atrofia muscular espino-bulbar. En los diferentes modelos de seguridad social y privada existen clínicas especializadas en rehabilitación. En la Secretaría de Salud, por ejemplo, el Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF) tiene la estructura apropiada, por lo que los pacientes deben ser referidos a la brevedad posible. Se solicitan ejercicios de fortalecimiento de los grupos musculares, principalmente de los más afectados, lo mismo que terapia ocupacional útil para mantener la destreza manual de las actividades de la vida cotidiana. En etapas más avanzadas se propone la realización de ejercicios pasivos-asistidos, que mantienen los arcos de movimiento de las principales articulaciones y reducen los riesgos de anquilosis y dolor.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico y atención de estos pacientes representan todo un reto para el internista, su función coordinadora resulta decisiva para engranar la atención de subespecialidades y mejorar la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

1. Banno, H., Katsuno, M, et al. Phase 2 Trial of Leuporelin in Patients with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Ann Neurol* 2009;65:140-150.
2. Finsterer J. Bulbar and spinal muscular atrophy (Kennedy's disease): a review. *European J Neurol* 2009;16:556-561.
3. Fischbeck K, Lieberman A, et al. Androgen receptor mutation in Kennedy's disease. *Phil Trans R Soc Lond B* 1999;354:1075-1078.
4. Zamani B, Hooshmand M, et al. The first family with Kennedy disease reported from Iran. *Arch Iranian Med* 2004;7(3):228-231.
5. Rhodes L, Freeman B, et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 2009; 132:3242-3251.
6. Schmidt B, Greenberg C, et al. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurology* 2002;59:770-772.
7. Ertekin C, Sirin H. X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy's Syndrome): a report of three cases. *Acta Neurol Scand* 1993;87:56-61.
8. Parboosingh J, Flegelwicz D, et al. Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: The importance of genetic testing in male patients with atypical ALS. *Neurology* 1997;49:568-572.
9. Nelson K, Witte J. Androgen Receptor CAG Repeats and Prostate Cancer. *Am J Epidemiol* 2002; 155:883-890.
10. Monks D, Rao P. Androgen receptor and Kennedy disease/spinal bulbar muscular atrophy. *Hormones and Behavior* 2008;53:729-740.
11. Yasui T, Akita H. CAG repeats in the androgen receptor: a case of spinal and bulbar muscular atrophy associated with prostate cancer. *J Urol* 1999;162:495.
12. Lee JH, Shin JH, Park KP, et al. Phenotypic variability in Kennedy's disease: implication of the early diagnostic features. *Acta Neurol Scand* 2005;112:57-63.
13. Atsuta N, Watanabe H, et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain* 2006;129:1446-1455.
14. Ishikawa K, Fujigasaki H, et al. Abundant expression and cytoplasmic aggregations of a1A voltage-dependent calcium channel protein associated with neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 6. *Human Molecular Genetics* 1999;8:1185-1193.
15. Morris G. Nuclear proteins and cell death in inherited neuromuscular disease. *Neuromuscular Disorders* 2000;10:217-227.
16. Katsuno M, Adachi M, et al. Leuporelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature Medicine* 2003;9:768-773.
17. Trojaborg W, Wulff CH. X-linked recessive bulbospinal neuropathy (Kennedy's syndrome): a neurophysiological study. *Acta Neurol Scand* 1994;89:214-219.
18. Merry D, Kobayashi Y, et al. Cleavage, aggregation and toxicity of the expanded androgen receptor in spinal and bulbar muscular atrophy. *Human Molecular Genetics* 1998;7:693-701.
19. Dejager S, Bry-Gauillard H, et al. A Comprehensive Endocrine Description of Kennedy's Disease Revealing Androgen Insensitivity Linked to CAG Repeat Length. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3893-3901.
20. Shimohata T, Kimura T, Nishizawa M, Onodera O, Tsuji S. Five year follow up of a patient with spinal and bulbar muscular

- atrophy treated with leuprorelin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1206-1207.
21. Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease. *J Neurol Sciences* 2010;298:1-10.
 22. Rusmini P, Sau D, et al. Aggregation and proteasome: The case of elongated polyglutamine aggregation in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurobiology of Aging* 2007;28:1099-1111.
 23. Sinnreich M, Klein JC. Bulbospinal Muscular Atrophy. Kennedy's Disease. *Arch Neurol* 2004;61: 1324-1326.
 24. Au K, Chan A, et al. Kennedy's disease. *Hong Kong Med J* 2003;9:217-220.
 25. Katsuno M, Banno H, et al. Molecular Pathophysiology and Disease-Modifying Therapies for Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Arch Neurol* 2012;69:436-440.
 26. Katsuno M, Tanaka F, et al. Pathogenesis and therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Progress in Neurobiology* 2012;99:246-256.

Taquicardia de QRS ancho en un paciente con anomalía de Ebstein. Reporte de un caso

Antonio Cortés-Ortiz,¹ Daniel Benítez,² David Arturo Sánchez-Islas³

RESUMEN

Se comunica el caso clínico de un paciente masculino de 34 años de edad, con antecedente de episodios de palpitaciones de 10 años de evolución. Llegó a nuestro centro referido de un hospital comunitario para estudio de taquicardia ventricular y cardiopatía isquémica. El estudio diagnóstico descartó la cardiopatía isquémica pero demostró la anomalía de Ebstein y el síndrome de Wolff-Parkinson-White y taquicardia de QRS ancho; es decir, una taquicardia supraventricular por reentrada auriculoventricular antidrómica. El paciente tuvo buena respuesta al tratamiento antiarrítmico.

Palabras clave: taquicardia de QRS ancho, anomalía de Ebstein.

ABSTRACT

We present a case of a 34 year old with a history of palpitations of 10 years of evolution and referral from a community hospital to our center for study of ventricular tachycardia and coronary artery disease. The diagnostic approach ruled out coronary artery disease and showed Ebstein anomaly and Wolff-Parkinson-White syndrome with wide QRS complex tachycardia related to antidromic reentrant tachycardia. The patient has had adequate response to antiarrhythmic therapy.

Key word: Wide QRS complex tachycardia, Ebstein's anomaly.

El caso corresponde a un paciente masculino de 34 años de edad, atendido en el servicio de Urgencias de un hospital comunitario (segundo nivel) debido a un episodio de palpitaciones rápidas y disnea de 90 minutos de duración. Se documentó taquicardia de QRS ancho, con estabilidad hemodinámica. El electrocardiograma de 12 derivaciones mostró una taquicardia de QRS ancho a 180 lpm (Figura 1).

Con base en ese trazo electrocardiográfico se estableció el diagnóstico de taquicardia ventricular y, debido

a la estabilidad hemodinámica, se realizó cardioversión farmacológica con amiodarona intravenosa. El electrocardiograma de 12 derivaciones en ritmo sinusal se muestra en la Figura 2.

Posterior a la cardioversión, el paciente fue egresado y referido a nuestro centro con los diagnósticos de taquicardia ventricular e infarto de miocardio inferior antiguo, para ser valorado por los médicos del departamento de Cardiología.

En la revisión ambulatoria en nuestro centro, el paciente refirió antecedentes de 20 años con palpitaciones rápidas, regulares, de inicio y fin súbitos, de 20 a 30 minutos de duración y frecuencia aproximada de tres episodios por año. Cinco años atrás fue tratado con amiodarona y verapamilo, con lo que permaneció libre de síntomas durante tres años; suspendió el tratamiento por decisión propia. El paciente negó antecedentes de disnea o dolor torácico sugerentes de enfermedad coronaria.

En el examen físico los signos vitales del paciente fueron normales y en la exploración cardiovascular se documentó un soplo de insuficiencia tricuspídea, sin signos de insuficiencia cardíaca. La radiografía de tórax mostró cardiomegalia con un índice cardiotorácico de 0.55. El ecocardiograma mostró *situs-solitus*, concordancia auriculoventricular y ventriculoatrial, dilatación

¹ Electrofisiólogo.

² Ecocardiografista adscrito.

³ Cardiólogo adscrito.

Departamento de Cardiología, Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, Estado de México, México.

Correspondencia: Dr. Antonio Cortés Ortiz. Carretera Zumpango-Xilotzingo 400, Zumpango 56600 Estado de México. Correo electrónico: antonio_ortiz@unam.mx

Recibido: 7 de febrero 2013. Aceptado: febrero 2013.

Este artículo debe citarse como: Cortés-Ortiz A, Benítez D, Sánchez-Islas DA. Taquicardia de QRS ancho en un paciente con anomalía de Ebstein. Reporte de un caso. Med Int Mex 2013;29:219-223.

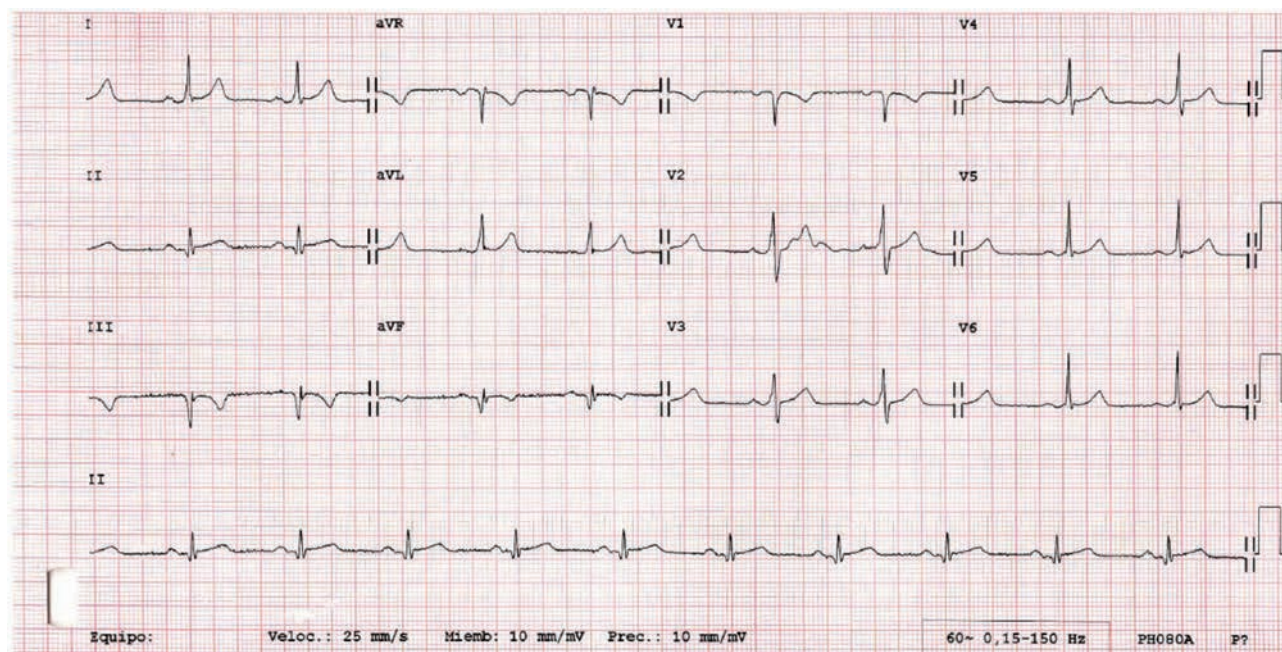


Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones de la taquicardia de QRS ancho.

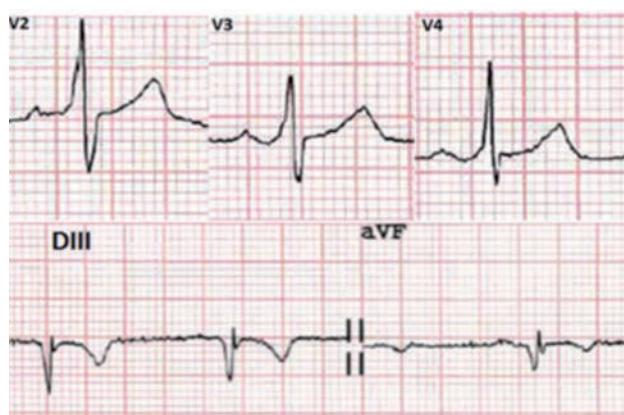


Figura 2. Electrocardiograma de 12 derivaciones posterior a la cardioversión farmacológica con amiodarona.

de la aurícula derecha y la válvula tricúspide elongada y adosada al septum interventricular (43 mm), con desplazamiento hacia la vía de salida del ventrículo derecho, sin generar obstrucción pero con insuficiencia severa. Con estos hallazgos se concluyó que se trataba de una anomalía de Ebstein, con adecuada función sistólica del ventrículo derecho. No se encontró otra anomalía congénita asociada con este padecimiento, como la comunicación interauricular, comunicación interventricular o foramen

oval permeable. Tampoco se observaron alteraciones en la contractilidad del ventrículo izquierdo que sugirieran cardiopatía isquémica (Figura 3).

Se analizaron los electrocardiogramas mostrados previamente. En el primero de ellos se observa una taquicardia de QRS ancho, con morfología de bloqueo de rama izquierda, con el eje desplazado hacia el cuadrante superior izquierdo (-45°), la onda P es difícil de distinguir, pero un análisis cuidadoso permite observarla precediendo a los complejos QRS, más evidente en las derivaciones DI y V5 (Figura 4).

El electrocardiograma en ritmo sinusal muestra un PR de 140 mseg y un QRS de 120 mseg con onda delta más evidente en la derivación V2-V4, que corresponde con síndrome de Wolff-Parkinson-White con una vía accesorio de localización probable posterolateral derecha. Los complejos qR en las derivaciones DIII y aVF, que se consideraron indicadores de infarto inferior antiguo, corresponden con la activación ventricular por la vía accesorio, en una localización posterior del anillo tricuspídeo.

DISCUSIÓN

La anomalía de Ebstein constituye menos de 1% de las cardiopatías congénitas, y se acompaña de otras

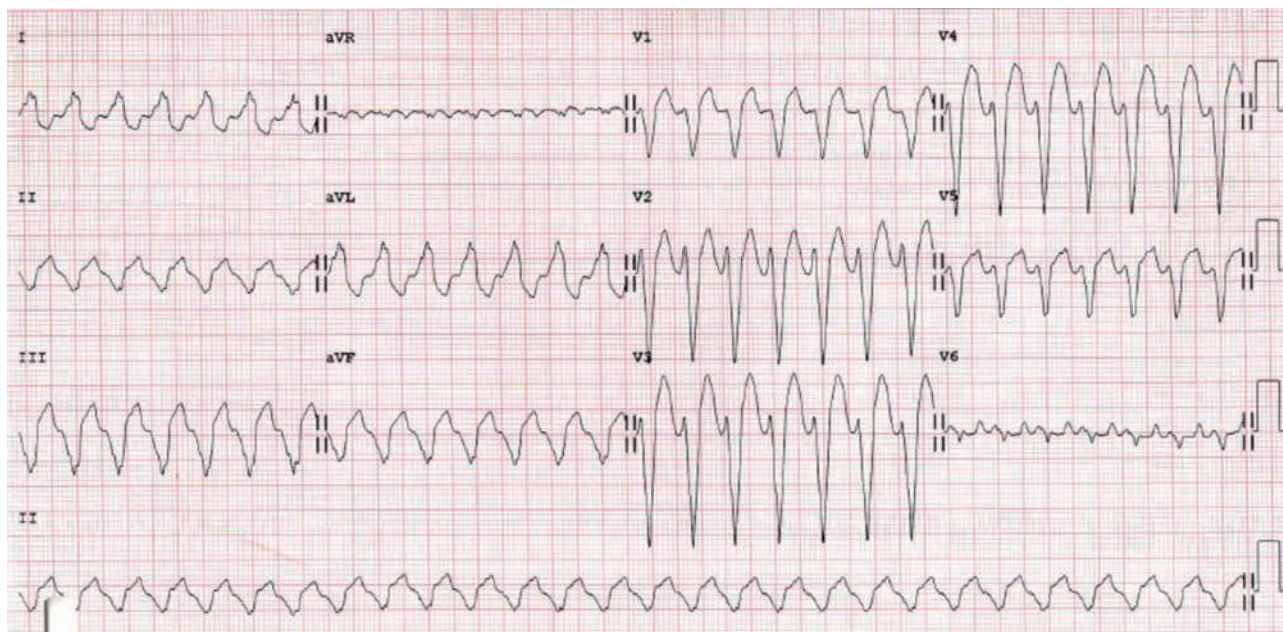


Figura 3. a) Ecocardiograma que muestra el desplazamiento apical de la válvula tricúspide y una gran porción del ventrículo derecho atrializada. b) Ecocardiograma doppler que demuestra la IT. Como comparación se muestra el nivel del anillo mitral. c) Vista aumentada del espectro doppler color de la IT. d) Ausencia de comunicación interauricular. AD: aurícula derecha. comunicación interauricular: comunicación interauricular, VM: válvula mitral, VT: válvula tricúspide.

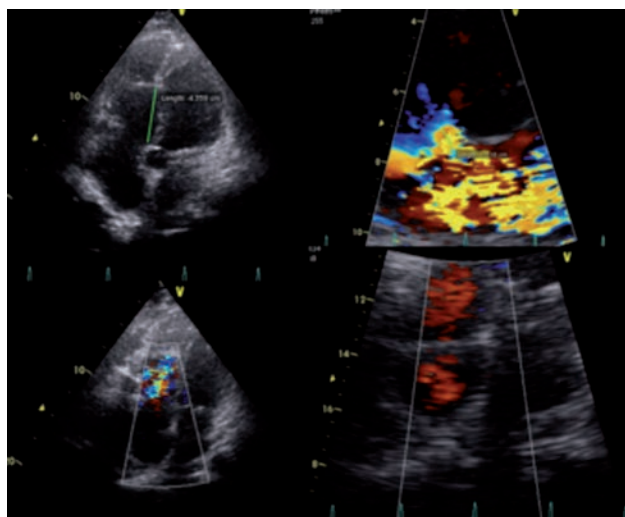


Figura 4. Derivaciones DI y V5 de la taquicardia mostrando la onda P (flechas) precediendo a cada complejo QRS.

malformaciones, como: la comunicación interauricular, comunicación interventricular o foramen oval permeable. La corrección quirúrgica es necesaria debido a la insuficiencia cardíaca derecha asociada con esta alteración o con

las malformaciones acompañantes. El ecocardiograma es fundamental para el estudio de pacientes con taquicardias. En el caso de la anomalía de Ebstein, confirma el diagnóstico anatómico, permite analizar la morfología y función de la válvula tricúspide, así como el grado de desplazamiento y displasia de las valvas (septal y posterior con mayor frecuencia), predice el curso de la enfermedad y permite evaluar la función del ventrículo derecho. Así mismo, establece la existencia o ausencia de las malformaciones asociadas con esta anomalía.

Si bien la insuficiencia cardíaca es el cuadro característico en neonatos y niños, las arritmias son el principal síntoma en adolescentes y adultos.¹ Incluso una tercera parte de los pacientes con anomalía de Ebstein tiene vías accesorias, de las que la mayor parte son vías accesorias múltiples y de localización derecha.¹

Además de las vías accesorias, un trastorno de la conducción característico en estos pacientes es el bloqueo de rama derecha. Aproximadamente 30% de estos pacientes tiene taquiarritmias supraventriculares sintomáticas; sin embargo, hasta 40% de los pacientes tiene datos mínimos o ausentes de preexcitación en el electrocardiograma.²

En estos pacientes con taquicardias recurrentes, la ausencia de bloqueo de rama derecha (como en el caso que se reporta) predice una vía accesoria, con sensibilidad y especificidad de 98 y 92%, respectivamente y valor predictivo positivo de 98%.³ El electrocardiograma de 12 derivaciones del paciente no mostró el patrón de bloqueo de rama derecha, dato que por sí solo sugiere una vía accesoria.

Las arritmias asociadas con la anomalía de Ebstein con vías accesorias son las taquiarritmias supraventriculares por reentrada aurículo-ventricular, en sus variedades ortodrómica y antidrómica. La taquicardia antidrómica se caracteriza por una conducción anterógrada sobre la vía accesoria, que da lugar a una taquicardia de QRS ancho con una morfología que dependerá de la localización de la vía accesoria. El diagnóstico diferencial de una taquicardia de QRS ancho en un paciente con anomalía de Ebstein es la taquiarritmia supraventricular por reentrada intranodal (TREIN), taquicardia auricular, taquicardia por reentrada aurículo ventricular ortodrómica con bloqueo de rama preexistente, ensanchamiento del QRS por efecto de antiarrítmicos y cualquier taquicardia supraventricular con bloqueo de rama preexistente.⁴ Finalmente, una taquicardia de QRS ancho puede ser de origen ventricular; sin embargo, en el caso del paciente, la observación de ondas P que preceden a todos los complejos QRS orienta hacia el diagnóstico de una taquiarritmia supraventricular con aberración de conducción. El electrocardiograma en ritmo sinusal posterior a la cardioversión demuestra síndrome de Wolff-Parkinson-White, que sugiere que la taquicardia de QRS ancho es consecuencia de una reentrada aurículo ventricular con conducción anterógrada sobre la vía accesoria, en el caso del paciente, de localización posterolateral derecha.

En el contexto de una taquicardia de QRS ancho, establecer el diagnóstico tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas y con frecuencia representa un reto diagnóstico. El 80% de las taquicardias de QRS ancho son ventriculares.⁵ El diagnóstico correcto se inicia con la historia y revisión dirigidas y revisión electrocardiográfica cuidadosa si la estabilidad hemodinámica del paciente lo permite. Los síntomas no son específicos de un mecanismo particular de taquicardia y la estabilidad hemodinámica no descarta una taquicardia ventricular. La evaluación y análisis sistemático del electrocardiograma de 12 derivaciones es la piedra angular del diagnóstico diferencial de una taquicardia de QRS ancho.^{6,7}

Se han propuesto varios algoritmos como apoyo para establecer el diagnóstico diferencial de una taquicardia de QRS ancho^{8,9} cuando no es posible establecer el origen supraventricular de la misma. En el caso del paciente, la activación auricular que precede a la ventricular excluye la taquicardia ventricular.

En el contexto de la atención en el servicio de Urgencias, cuando no es posible establecer el origen supraventricular de una taquicardia de QRS ancho, el paciente debe tratarse como si fuera una taquicardia ventricular. La American Heart Association ha establecido de manera adecuada la línea de tratamiento para estos pacientes. La inestabilidad hemodinámica requiere tratamiento con cardioversión eléctrica. Si el paciente está hemodinámicamente estable, una opción razonable de tratamiento es la amiodarona, procainamida o sotalol.¹⁰ El paciente del caso que aquí se reporta fue tratado de manera adecuada en el hospital comunitario, con amiodarona.

La ablación con radiofrecuencia es un método de tratamiento definitivo en pacientes con anomalía de Ebstein y taquicardias sintomáticas, con un porcentaje de éxito de 76 a 25%; estos resultados pobres, en comparación con pacientes sin anomalía de Ebstein, se deben a que un gran porcentaje de pacientes tiene vías múltiples y a las dificultades técnicas del procedimiento relacionadas con la insuficiencia tricuspídea y un anillo tricuspídeo displásico.¹¹

El caso aquí reportado muestra una taquicardia de QRS ancho en un paciente con anomalía de Ebstein que corresponde a una taquiarritmia supraventricular antidrómica por reentrada aurículo ventricular por una vía accesoria de localización probable posterolateral derecha. En la actualidad, con el tratamiento antiarrítmico con amiodarona se ha mantenido libre de episodios de taquicardias y en clase funcional I de la New York Heart Association. El paciente está en protocolo preoperatorio en el servicio de Cardiología y Cirugía cardiovascular para realizarle una ablación con radiofrecuencia y, posteriormente, operarlo para reemplazo de la válvula tricúspide.

REFERENCIAS

1. Roten L, Lukac P, De Groot N et al. Catheter ablation of Arrhythmias in Ebstein's Anomaly: A Multicenter Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22: 1391-1396
2. Iturralde P. La anomalía de Ebstein asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White. *Arch Cardiol Mex* 2007;77:S2,37-39.

3. Iturralde P, Nava S, Sálica G et al. Electrocardiographic characteristics of Patients with Ebstein's Anomaly Before and After Ablation of an Accessory Atrioventricular Pathway. *J Cardiovasc Electrophysio* 2006; 17:1332-1336.
4. Referencia de algún texto de EEF.
5. Miller JM, Das MK, Yadav AV, et al. Value of the 12-lead ECG in wide QRS tachycardia. *Cardiol clin* 2006; 24: 439-451.
6. Goldberg ZD, Rho RW, Page RL. Approach to the diagnosis and initial magement of the stable adult patient with a wide complex tachycardia. *Am J Cardiol* 2008;101:1456-1466.
7. Kumar UN, Rajni K, Scheinman MM. The 12-Lead Electrocardiogram in Supraventricular Tachycardia. *Cardiol clin* 2006; 24: 427-37.
8. Brugada P, Brugada J, Mont LI, et al. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation* 1991; 83: 1649-1659.
9. Vereckei A, Duray G, Szénási G, et al. New algorithm using only aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm* 2008;5:89-98.
10. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, et al. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122[suppl 2]:S250 –S275
11. Cappato R, Schlüter M, Weiss C, et al. Radiofrequency current catheter ablation of accessory pathways in Ebstein's anomaly. *Circulation* 1996, 94: 376-383.

 Horacio Sentíes Madrid

Herlinda Dabbah Mustri y Alberto Lifshitz
La Otra Historia Clínica

 Editores Plumas y Letras
 México DF, 2011

Quiero agradecer a los editores del libro *La Otra Historia Clínica* (Herlinda Dabbah Mustri y Alberto Lifshitz Guinzberg) el permitirme presentar esta obra.

Hace unas semanas, al visitar “La Capilla del Hombre” pintada por Osvaldo Guayasamin en Quito, Ecuador, leí una frase escrita por el pintor que me reafirmó la importancia del libro que se presenta hoy. Esta frase la he guardado para el final junto, con otra más producto de mis reflexiones, ya que ambas encierran de forma global el espíritu de este libro.

Tradicionalmente, los libros de medicina y los artículos de la literatura médica se basan en una medicina cuyo foco de atención principal es la enfermedad (“Disease-centre medicine”), pero por desgracia son muy escasos los textos cuyo foco de atención es quien debiera ser el verdadero protagonista: el paciente (“Patient-centre medicine”). Este libro tiene el acierto de poner en el centro de la escena al paciente y no a la enfermedad.

En Grecia, con Teofrasto y Diódoro, nació el concepto de “Alter Ego” a partir de la visualización de la propia persona reflejada en el agua o en una superficie cristalina como pudiera ser el hielo. Séneca fortaleció este concepto en Roma. De hecho, la palabra hielo y la palabra cristal tienen un mismo origen e, incluso, se siguen utilizando

de manera indistinta en algunos idiomas como el francés (“on peut frapper un glace” ou “manger un glace”). En el Museo del Louvre se puede ver la escultura de Séneca cometiendo suicidio por orden de Nerón, mientras dictaba sus últimas lecciones a sus alumnos. Aristóteles habló del “Alter Ego” y Sócrates del “Hosper en catopro”: la imagen que la persona puede visualizar cuando ve su reflejo en el agua, es decir, observa el enantiómero de sí mismo. Quevedo habla también de este fenómeno pero de forma poética y Víctor Hugo en “L’Homme qui rit” menciona que el fenómeno de la conversión del agua en cristal y del cristal en diamante es sólo una cuestión de tiempo. En la casa de Víctor Hugo se encuentra entre sus varios objetos personales, la escultura del autor de “Nuestra Señora de París” realizada por David D’Angers y el escritorio donde escribió de pie “Los Miserables”. La casa de Víctor Hugo se encuentra ubicada en el número 6 de la Place des Vosges, una de las plazas más hermosas del mundo, donde fue coronado Luis XIII, donde se le dio el nombre al continente Americano. Es decir Víctor Hugo escribió sobre la miseria desde la opulencia, como lo hizo también Karl Marx cuando escribió su obra “El Capital” en la biblioteca del British Museum. La tumba de Víctor Hugo se puede visitar en el Panthéon en París. El tema del Alter Ego / Doppelgänger ha sido utilizado ampliamente en la literatura universal, entre ellas se encuentran: Justine y Juliette del Marqués Donatien Alphonse François de Sade, Los elixires del diablo y Los dobles de Ernest Theodor Amadeus Hoffmann, El estudiante de Salamanca de José de Espronceda, La máscara de Howe de Nathaniel Hawthorne, William Wilson de Edgar Allan Poe, El caballero doble de Théophile Gautier, El Doble y Los hermanos Karamazov de Fiodor Dostoievsky, La sombra de Hans Christian Andersen, El príncipe y el mendigo de Mark

www.nietoeditores.com.mx

Twain, Deacon Brodie, Markheim, El extraño caso de Dr. Jekyll & Mr. Hyde y Tikonderoga de Robert Louis Balfour Stevenson, El retrato de Dorian Grey de Oscar Wilde, El hombre doble de Marcel Schwob, Frankenstein de Mary Shelley, La historia del difunto Mr. Elvisham de H.G. Wells, Uno de los mellizos de Ambrose Bierce, El participante secreto de Joseph Conrad, Lo siniestro de Sigmund Freud, Memorias privadas y confesiones de un pecador injustificado de James Hogg, Peter Schlemihl de Adelbert von Chamisso, El Horla y ¿Él? de Guy de Maupassant, Las aventuras de Sherlock Holmes de Sir Arthur Conan Doyle, Demian de Hermann Hesse, Mirtho de César Vallejo, Lolita de Vladimir Nabokov, El otro -el libro de Arena- y Los teólogos de Jorge Luis Borges, El hombre duplicado de José Saramago, Rayuela de Julio Cortázar, El señor de los anillos de John Ronald Reuel Tolkien. Así mismo Lewis Carroll llevó una vida doble como el reverendo C.L. Dodgson y el escritor Lewis Carroll. Paul Valéry es Edmond Teste en su novela *La soirée avec monsieur Teste*. En la pintura un ejemplo del Alter Ego es el Hombre de los espejos de René Magritte (localizada en el Museo Boijmans van Beuningen en Rotterdam Holanda). Milan Kundera escribe en "La insoportable levedad del ser" la diferencia del significado de la palabra "compasión" en las diferentes culturas. Para Kundera la compasión no debe ser un estado en el que una persona se compadece del otro ya que se le coloca al compadecido en una posición de inferioridad y como escribió Yevgueni Yevtushenko "no se debe sentir lástima de nadie pues solo merece la lástima aquel que tiene lástima de sí mismo". Para Kundera el verdadero sentido de la compasión estriba en la Empatía, en "el ponerse en el lugar del otro". A Virginia Woolf se le pregunto cómo prevenir las guerras, a lo que contestó que la solución era mostrando fotografías de lo que ocurría en ellas ya que solo así las personas tendrían los mismos sentimientos. El verdadero Alter Ego del médico es el paciente, aquel médico que entierra en la soledad a su paciente, se entierra como el Dédalo de los espejos de Jaime Torres Bodet, se entierra a sí mismo.

La otra Historia Clínica está dedicada "In memoriam" de Vicente Guarner. A Vicente Guarner lo conocí en la universidad la Salle cuando fue mi profesor de Historia de la Medicina. Gracias a él oí por primera vez los nombres de Corvisart (el médico de Napoleón de quien Bonaparte diría "no creo en la medicina, creo en Corvisart"), los grandes fisiólogos Xavier Bichat y Claude Bernard (cuya

tumba se encuentra en el cementerio de Père Lachaise en París), Laennec y el nacimiento del estetoscopio, Auenbrugger y su método percutorio desarrollado gracias a las pruebas "de nivel" que se realizaban en los barriles de vino de la bodega del hotel de su padre. En mi cuento "Eso que Yo tengo" incorporo la lección de anatomía de Rembrandt (localizada en el Mauritshuis en la Haya Holanda), donde podemos ver al famoso Dr. Nicolaas Tulp (Nicolaas Pieterzoon) disecando el cadáver del ladrón Adriaan Adriaanzoon. En el cuento también hablo del antiguo anfiteatro donde se enseñaba la Anatomía y el origen del concepto de la "clínica" del griego *kliné*: "cama", ya que la medicina se practicaba junto a la cama del enfermo. Hace no mucho durante la presentación del libro "Medicina basada en cuentos" (editado también por Herlinda Dabbah Mustri), tuve el enorme placer de conversar con Vicente Guarner y con Bruno Estaño, no imaginaba que unos meses después Vicente moriría. Su hermano Enrique, fue también mi profesor de la clase de Psiquiatría en la misma Universidad, Enrique además de excelente psiquiatra es además experto en tauromaquia y un cinéfilo formidable. Recuerdo que Enrique llegaba a la universidad en un Mercedes Benz clásico y nos explicaba a través de películas los diferentes trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia catatónica (delineada en la película "Birdy"), la esquizofrenia paranoide (en "El" de Luis Buñuel protagonizada por Arturo de Cordova), y el terror psicológico (en "What ever happened to Baby Jane" con Bette Davis y Joan Crawford), etc. Sin duda el talento se da en familias como lo describió Francis Galton en su libro "Hereditary Genius" en este volumen menciona entre otras a la familia Huxley que contaba entre sus miembros a Aldous autor de "Brave New World" (un mundo feliz) y de "Los demonios de Loudun" y al ganador del premio nobel de Medicina Andrew Huxley. Están también los casos de la familia Curie (con 5 premios Nobel en la misma familia) o de la familia Claudel (Paul poeta y Camille escultora). El mismo Galton era primo de Charles Darwin, cuyo abuelo Erasmo, fue uno de los primeros en esbozar una teoría vascular de la migraña. Ludwig Wiggstein (filósofo, arquitecto, músico) tenía un hermano Paul, gran pianista manco quien estableció una escuela para pianistas mancos en Nueva York, y quien había perdido su mano derecha en la primera guerra mundial de ahí a que Ravel le dedicara su concierto para la mano izquierda. La familia Guarner es un ejemplo de esas familias en donde el talento existe.

En “La Otra Historia Clínica” participan “escritores médicos”. Esto pudiera sorprender a los lectores, lo cual es una gran oportunidad si tomamos en cuenta lo escrito por Ossip Maldestam -el gran poeta ruso quien murió en uno de los Gulag de Stalin-: “si conozco a aquel con quien hablo, conozco por anticipado cuál va a ser su reacción...no voy a tener la oportunidad de sorprenderme de su asombro, alegrarme de su alegría, enamorarme de su amor”. Sin embargo, varios grandes escritores estudiaron medicina sin terminar la carrera como es el caso de André Bretón, Louis Aragón, Bertold Brecht, Paul Celan, Henrik Ibsen y Johannesburg Vilhelm Jensen. Otros fueron médicos titulados y abandonaron la medicina por la literatura, entre ellos se encuentra Pío Baroja, William Maugham Somerset y Anton Chejov, de ahí que este último escribiera “si solo contara con mi imaginación para intentar hacer una carrera en la literatura, ya habría desistido”. Son también magníficos escritores mi amigo y maestro en neurología y en literatura Bruno Estañol (premio nacional de cuento y quien ha sabido ser generoso conmigo y con quien siempre estaré agradecido como Séneca lo recomendó –“el que da debe olvidar pronto y el que recibe: nunca”-) y mi amigo el psiquiatra Jesús Ramírez Bermúdez (hijo del escritor José Agustín -otro ejemplo de familia talentosa-) y galardonado con el premio nacional de ensayo José Revueltas y con quien he tenido la oportunidad de compartir aventuras literarias y culturales.

En “La Otra Historia Clínica” el lector podrá encontrar en el cuento de Rodrigo Garnica la Tuberculosis de Franz Kafka como su medio libertario para poder escribir, así como su suicidio pasivo. Cuando leí el cuento recordé la casa y museo de Kafka en Praga y sus dibujos donde se refleja la melancolía del tuberculoso. También podrá encontrar en Aggelofilia de Roberto Francisco Alarcón, psiquiatras como ángeles negros que manipulan del subconsciente de sus pacientes; hay notas de un enfermo terminal compartidas por otro gran amigo Arnoldo Kraus, reumatólogo egresado del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán -INCMNSZ-, y espléndido ensayista interesado en los temas de “La Eutanasia” y “La muerte”. En “La salud de cada quien” Alberto Lifshitz narra una historia sobre anorexigénicos. También la familia Lifshitz es insigne, Amedeo Modigliani probablemente lo pensó así cuando realizó el retrato de Jacques y Berthe Lifshitz en 1916, retrato que se encuentra en The Art Institute of Chicago.

Entre las páginas de “La Otra Historia Clínica” están también los casos de dos médicos que se niegan a reconocer su cáncer en “Engañate a ti mismo” y el caso de un antiguo profesor de Horacio Jinich (egresado del INCMNSZ y jefe de Medicina Interna en San Diego) a quien Jinich dio el diagnóstico de cáncer, siendo así “Mensajero de malas noticias” y recordándonos que cuando un soberano recibía a un Mensajero que llevaba malas nuevas, como la derrota de su ejército, ordenaba le cortasen la cabeza al mensajero...nosotros los médicos hemos corrido con una mejor suerte pese a que con cierta frecuencia somos los Heraldos de diagnósticos ominosos. También existen en el libro “bochornosos monstruos de fuego” como el retratado por Herlinda Dabba Mustri y acciones criminales basadas en la bondad como la acaecida en “Basado en evidencias” de Samuel Ponce de León, infectólogo egresado del INCMNSZ, autor de la magnífica novela *Carpe diem* la cual tuve la suerte de recibir de manos del propio autor. Hay en “La Otra Historia Clínica” “Poemas de hospital” como los escritos por Ricardo Torres y ensayos de Pedro Berruecos sobre la corteza cerebral de Beethoven. Finalmente por terminar de citar algunas narraciones, esta la historia de July y su lucha contra el linfoma de Hodgkin escrita por Cesar Gutiérrez Samperio, la cual me recordó mi propia lucha contra un Linfoma pero de la estirpe no Hodgkin, batalla que al igual que July, pude ganar. Ambos “Hodgkin”, el descriptor del Linfoma, así como el Premio Nobel y coautor del experimento del potencial de acción en el axón gigante del calamar, Alan Hodgkin, eran también parientes entre sí.

El gran estadista Benjamín Disraeli escribió que “el escritor que habla de sus propios libros es casi tan malo como la madre que habla de sus propios hijos”. Pese a ello quiero terminar mi presentación con unas palabras sobre mi cuento “Eso que yo tengo”. La idea vino a mi mente a partir de conocer la historia del profundo amor que sentía Oskar Kokoschka por Alma Mahler reflejado en la pintura “La novia del viento”. Este amor fue tan intenso que cuando Alma Mahler abandonó a Kokoschka para irse con Gropius -el fundador de la Bauhaus- Kokoschka se alistó para ir a la Primera Guerra Mundial donde fue herido en la cabeza y a su regreso decidió mandar construir una muñeca de Alma Mahler de tamaño natural con la que salía a la calle y a las reuniones sociales. Otra historia inspiradora fue el caso de Guillaume Apollinaire quien enamorado de su prometida Madeleine Pagès le escribió poemas y cartas

amorosas, pero al sufrir una herida en el lóbulo temporal derecho durante la Primera Guerra Mundial, el amor por Madeleine se terminó de forma instantánea. En el poema “Simultanéités” dedicado a Madeleine antes de la lesión, se habla de la Guerra de manera simultánea que del amor. Es decir con la lesión no sólo murió el poeta sino también murió el amante. El último acto público de Apollinaire antes de morir de Influenza -la gripe española- fue su matrimonio pero con otra mujer: Jacqueline Kolb, siendo padrinos Vollard y Picasso. En mi cuento “Eso que Yo tengo” narro un dilema diagnóstico y hago énfasis en que “solo se puede diagnosticar lo que se conoce”. También se comparan las actitudes del médico soberbio con las del médico humanista. En el cuento se construye a una mujer a partir de pinturas de Tiziano y Sandro Boticelli (“Venus de Urbino” y “El Nacimiento de Venus” localizadas en la Galería dei Uffizzi en Florencia), de Johannes Vermeer (“La niña del arete de perla”, localizada en el Mauritshuis en la Haya Holanda), de Camille Corot (“Mujer con perla o à la Ferronière”, pintura localizada en el Museo de Louvre, basada en “La Belle Ferronière” y “La Gioconda” de Leonardo da Vinci, ambas localizadas en el mismo museo), de John William Waterhouse (“Lady of Shalott”, localizada en la Galería Tate en Londres) y de Amedeo Modigliani (“retrato de Jeanne Hébuterne”, esposa de Modigliani, quien a la muerte de Amedeo por meningitis tuberculosa, pone fin a su vida lanzándose desde un quinto piso en la

Rué Amiot en París, estando en el octavo mes de embarazo y dejando huérfana a su hija Jeanne Modigliani de un año de edad... ambos, Jeanne Hébuterne y Amedeo Modigliani, están enterrados juntos en la misma tumba en el cementerio de Père Lachaise).

En el cuento se habla sobre la diferencia entre el deseo y el amor descrita por Octavio Paz en “La llama doble” y la confirmación de esta diferencia en los estudios de Resonancia funcional realizados en personas enamoradas y donde podemos confirmar que: [cuando muere el enamoramiento, es cuando nace el Amor. En palabras de Octavio Paz: “El amor nace a partir del deseo pero no termina en él”. El amor no sólo es una caída, un *Tomber amoureux* o un *falling in love*, el amor es un estado en el que se decide estar por voluntad con el otro, es un *being in love*, es afortunadamente, una permanencia].

En mi narración incluyo la partitura de la música escrita por el protagonista del cuento quien es un pianista quien padece la más extraordinaria y hermosa enfermedad que se puede llegar a tener. La frase escrita por Osvaldo Guayasamin refleja sin duda la empatía que debemos tener por las demás personas, especialmente si somos médicos: “Yo lloré porque no tenía zapatos hasta que vi un niño que no tenía pies” y por todo lo anterior sinceramente creo que “Una persona se convierte en un verdadero médico cuando lo hace por amor al otro”.

FE DE ERRATAS 1

Con respecto al trabajo Rendón-Medina MA, Reyes Arcos A, Rosas-Bello JB, Rodríguez-Weber F. Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia in vitro de *E. coli* y *E. coli* ESBL a quinolonas, trimetropima-sulfametoxazol y nitrofurantoina. Med Int Mex 2012;28(5):434-439

El resumen debe decir

Objetivo

Material y método: ... en tres grupos: A pacientes internados, B pacientes externos y C pacientes en las unidades de terapia intensiva, cuidados intensivos coronarios y la de cuidados intensivos pediátricos,

Resultados: se incluyeron 738 urocultivos. En el grupo A (pacientes internados) los cultivos que resultaron positivos a *E. Coli* tuvieron resistencia a trimetropima-sulfametoxazol en 71.69% a levofloxacina en 49.05 % a ciprofloxacina en 43.49, 26.41% a norfloxacina y 5.6% a nitrofurantoina, en este mismo grupo cuando la *E. Coli* fue betalactamasa resistente las resistencias fueron: 96.55% a trimetropima-sulfametoxazol, 51.72 % a nitrofurantoina, 79.31 a levofloxacina, 72.41% a ciprofloxacina, y 41.37% a norfloxacina. En el grupo B (pacientes externos) 56.46 % de los cultivos positivos a *E. Coli* fueron resistentes a trimetropima-sulfametoxazol, 27.58% lo fueron a levofloxacina, 29.74% a ciprofloxacina, 13.36 a norfloxacina y 8.18% a nitrofurantoina; en este grupo B, cuando

la *E. Coli* fue betalactamasa resistente, 17.18 fueron resistentes a trimetropima-sulfametoxazol, 7.48% a nitrofurantoina, 14.09 a levofloxacina, 13.43% a ciprofloxacina y 6.82% a Norfloxacina. En el grupo C (los internados en las unidades de cuidados intensivos) los cultivos con *E. Coli* resultaron resistentes a trimetropima-sulfametoxazol en 66.66%, a nitrofurantoina 66.66%, 66.66% a levofloxacina, 66.66% a ciprofloxacina y 33.33% a norfloxacina; en este grupo cuando la *E. Coli* resultó betalactamasa resistente las resistencias fueron: 100% a trimetropima-sulfametoxazol, 50% a nitrofurantoina, 83.33 % a levofloxacina, 83.33% a ciproxina y también 83.33% a norfloxacina.

FE DE ERRATAS 2

En el número 6 del volumen 28 de 2012 de Medicina Interna de México en las páginas 573 a 578 en el escrito Dieta proteinada para pacientes con diabetes tipo 2 en la lista de autores erróneamente aparece el nombre del Dr. Felipe Casanueva F. La lista correcta de autores es: Basilio Moreno Esteban, Diego Bellido Guerrero, Ana Bellón Rueda, Ignacio Sajoux y Albert Godoy Arno.

Al final debió haber aparecido una nota de agradecimiento firmada por los autores: *Con nuestro agradecimiento al Dr Felipe Casanueva, por sus críticas y sugerencias que han mejorado la versión final del manuscrito*

El cuadro 4:

Dice			Debe decir		
Microbio	Frecuencia	Porcentaje	Microbio	Frecuencia	Porcentaje
<i>E. coli</i>	291	37.12	<i>E. coli</i>	291	37.12
<i>E. coli</i> ESBL	120	15.31	<i>E. coli</i> ESBL	120	15.31
Otro	74	9.44	Otro	74	9.44
<i>C. albicans</i>	69	8.80	<i>C. albicans</i>	69	8.80
<i>C. glabrata</i>	54	6.89	<i>C. glabrata</i>	54	6.89
<i>K pneumoniae</i>	39	4.97	<i>K pneumoniae</i>	39	4.97
<i>E. fecalis</i>	33	4.21	<i>E. fecalis</i>	33	4.21
<i>P. aureginosa</i>	27	3.44	<i>P. aureginosa</i>	27	3.44
<i>P. mirabilis</i>	26	3.32	<i>P. mirabilis</i>	26	3.32
<i>S. agalactiae</i>	20	2.55	<i>S. agalactiae</i>	20	2.55
<i>M. morganii</i>	10	1.28	<i>M. morganii</i>	10	1.27
<i>S. epidermidis</i>	7	0.89	<i>S. epidermidis</i>	7	0.89
<i>G. vaginalis</i>	5	0.64	<i>G. vaginalis</i>	5	0.64
<i>E. cloacae</i>	5	0.51	<i>E. cloacae</i>	5	0.64
<i>S. bovis</i>	4	100	<i>S. bovis</i>	4	0.51
Total	784	100	Total	784	100

En negritas subrayadas se resaltan tanto las cifras erróneas como las corregidas.

En opinión de los autores, la que es compartida por el editor, estas correcciones no modifican los resultados y tampoco las conclusiones del trabajo.

Normas para autores

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

1. El texto deberá entregarse en Insurgentes Sur No 569 piso 6, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF, impreso por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 cuartillas, de los *casos clínicos* 8 cuartillas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 cuartillas.
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 las que pertenecen y están relacionadas con la investigación 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. Las adscripciones serán las actuales y relacionadas con la investigación. Se excluye la pertenencia a empresas y sociedades anónimas
4. Todo material gráfico (figuras) 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. Forzosamente deben citarse en el texto.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. **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.
9. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. **Texto.** Deberá contener: antecedentes, material y método, 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) **Antecedentes.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Si 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, Domínguez G, y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.
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.
11. **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