

**EDITORIAL**

La comunicación en la relación médico-paciente
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 97 Asociación entre las variables utilizadas en escalas de severidad con la presencia de complicaciones en pancreatitis aguda**
Liliana Sánchez Vargas Ricardo Garrido López, Lizbeth Castellanos de la Cruz, Nayeli Gabriela Jiménez Saab, Alberto Melchor López, Jesús Guerrero González
- 103 Validación de la escala CIWA en pacientes mexicanos con síndrome de supresión alcohólica**
Kenia Hernández Andraca, Germán Vargas Ayala, Fidel Cerda Téllez, Alberto Melchor López, Saúl Huerta Ramírez, Cesar Iván Elizalde Barrera
- 112 Efecto antiglucosilante de la vitamina C y E en pacientes diabéticos comparado con uso de placebo**
Lizbeth Castellanos de la Cruz, Liliana Sánchez Vargas, Nazyeli J. Hernández Arriaga, Leticia Rodríguez López, Alberto Francisco Rubio Guerra, Alberto Melchor López
- 117 Repercusiones de un programa de actividad física sobre la densidad mineral ósea de mujeres pre y menopáusicas**
Ma. Cristina Rodríguez, Gutiérrez Beatriz Ruiz Padilla, Soledad Echegoyen Monroy
- 124 Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado**
Castro Martínez María Guadalupe, Godínez Gutiérrez Sergio A, Liceaga Craviotto Ma. Gabriela, Alexanderson Rosas Graciela, Cabrera Jardines Ricardo, Carrillo Esper Raúl, Escobedo de la Peña Jorge, García Méndez Jorge, Mercadillo Pérez María Guadalupe, Ortega González Carlos, Peña Pérez Carlos A, Ramos Rodríguez Raúl Alejandro, Tamez Pérez Héctor Eloy, Wachter Rodarte Niels, Vázquez Martínez José Luis, Villagómez Ortiz Asisclo, Aldrete-Velasco Jorge, Cantú Ruiz Ana Teresa, Álvarez Alcántara Haidée, Córdova Pluma Víctor Hugo

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 154 Malnutrición en el anciano. Parte II: Obesidad la nueva pandemia**
Tania García Zenón, José Antonio Villalobos Silva
- 162 Estado vegetativo. Conceptos actuales**
Raúl Carrillo Esper, Rene Cristina Hernández Campuzano, Jorge Gabriel Puebla Clark, Atlaí Castillo Heredia
- 171 Actualidades en el tratamiento de púrpura trombocitopénica idiopática**
Ariana Canché Arenas, Pamela Salcido de Pablo, Mauricio Cedillo Fernández, Alfredo Aisa Álvarez, Alejandra Amezcua Macías, Monserrat Rojas Sotelo, Espinosa Azucena Sevilla, Stephany Espinosa Díaz, Marco Reza Orozco, Federico Rodríguez Weber, Enrique Díaz Greene
- 177 Aspectos de actualidad en la enfermedad de Fabry**
Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca, Luis E. Figueroa

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 182 Tripanosomiasis americana. Enfermedad de Chagas. Enfermedad de Chagas-Cruz. Enfermedad de Chagas-Mazza: historia de un epónimo**
Guillermo Murillo Godínez

CASOS CLÍNICOS

- 187 Situs inversus totalis**
Dr. Raúl Carrillo Esper, Dr. Cristhian Ronald Arias Delgadillo, Dr. Ricardo Ray Huacuja Blanco, Dr. Manuel García Graullera, Carlos Alberto Carrillo Córdova, Dulce María Carrillo Córdova
- 192 Cromoblastomycosis en Veracruz. Un caso curado con extirpación quirúrgica**
Miguel Bada del Mora, Roberto Arenas, Leticia Vergara Takahashi
- 196 Colecistopatía como manifestación de Enfermedad de Weil. Reporte de un caso en un habitante de la Ciudad de México**
Víctor Hugo Córdova Pluma, César Augusto Vega López, Rafael Vera Urquiza, Guillermo León Merino, Juan José Calva Mercado, Gabriel Israel Soto Nieto, Myrna Gloria Candelaria Hernández, Dr. Jorge Chirino Romo
- 202 Actinomicosis hepática. Reporte de dos casos**
Hiram Jaramillo-Ramírez, María-Elena Marín, Tupac Pérez, Jorge González-Altamirano, Antonio de la Peña-Celaya
- 205 Alteración oftalmológica no frecuente secundaria al uso de cloroquina**
Alfredo García Juárez, Adriana Beatriz Vázquez Maldonado Tirso Augusto Villagómez

CARTAS AL EDITOR

- 208 Primer trasplante de hígado en niños**
Juan Games Eternodí

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 208 Juan Ramón de la Fuente, Gerhard Heinze "Salud Mental y Medicina Psicológica"**
Alberto Lifshitz
- 209 Sandor Marai. La hermana**
Manuel Ramiro H.
- 210 Umberto Eco, Jean Claude Carrière. Nadie acabará con los libros**
Manuel Ramiro H.

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

INDEX

EDITORIAL

La comunicación en la relación médico-paciente
Alberto Lifshitz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 97 **Asociación entre las variables utilizadas en escalas de severidad con la presencia de complicaciones en pancreatitis aguda**
Liliana Sánchez Vargas Ricardo Garrido López, Lizbeth Castellanos de la Cruz, Nayeli Gabriela Jiménez Saab, Alberto Melchor López, Jesús Guerrero González
- 103 **Validación de la escala CIWA en pacientes mexicanos con síndrome de supresión alcohólica**
Kenia Hernández Andraca, Germán Vargas Ayala, Fidel Cerda Téllez, Alberto Melchor López, Saúl Huerta Ramírez, Cesar Iván Elizalde Barrera
- 112 **Efecto antiglicosilante de la vitamina C y E en pacientes diabéticos comparado con uso de placebo**
Lizbeth Castellanos de la Cruz, Liliana Sánchez Vargas, Nazyeli J. Hernández Arriaga, Leticia Rodríguez López, Alberto Francisco Rubio Guerra, Alberto Melchor López
- 117 **Repercusiones de un programa de actividad física sobre la densidad mineral ósea de mujeres pre y menopáusicas**
Ma. Cristina Rodríguez, Gutiérrez Beatriz Ruiz Padilla, Soledad Echegoyen Monroy
- 124 **Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado**
Castro Martínez María Guadalupe, Godínez Gutiérrez Sergio A, Liceaga Craviotto Ma. Gabriela, Alexanderson Rosas Graciela, Cabrera Jardines Ricardo, Carrillo Esper Raúl, Escobedo de la Peña Jorge, García Méndez Jorge, Mercadillo Pérez María Guadalupe, Ortega González Carlos, Peña Pérez Carlos A, Ramos Rodríguez Raúl Alejandro, Tamez Pérez Héctor Eloy, Wachter Rodarte Niels, Vázquez Martínez José Luis, Villagómez Ortiz Asisclo, Aldrete-Velasco Jorge, Cantú Ruiz Ana Teresa, Álvarez Alcántara Haidée, Córdova Pluma Víctor Hugo

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 154 **Malnutrición en el anciano. Parte II: Obesidad la nueva pandemia**
Tania García Zenón, José Antonio Villalobos Silva
- 162 **Estado vegetativo. Conceptos actuales**
Raúl Carillo Esper, Rene Cristina Hernández Campuzano, Jorge Gabriel Puebla Clark, Atlaí Castillo Heredia
- 171 **Actualidades en el tratamiento de púrpura trombocitopénica idiopática**
Ariana Canché Arenas, Pamela Salcido de Pablo, Mauricio Cedillo Fernández, Alfredo Aisa Alvarez, Alejandra Amezcua Macías, Monserrat Rojas Sotelo, Espinosa Azucena Sevilla, Stephany Espinosa Díaz, Marco Reza Orozco, Federico Rodríguez Weber, Enrique Díaz Greene

EDITORIAL

The communication in the relation Doctor-patient
Alberto Lifshitz

ORIGINAL ARTICLES

- 97 **Association between variables severity scales and complications in acute pancreatitis**
Liliana Sánchez Vargas Ricardo Garrido López, Lizbeth Castellanos de la Cruz, Nayeli Gabriela Jiménez Saab, Alberto Melchor López, Jesús Guerrero González
- 103 **CIWA scale validation in patients with alcohol withdrawal syndrome in Mexican population**
Kenia Hernández Andraca, Germán Vargas Ayala, Fidel Cerda Téllez, Alberto Melchor López, Saúl Huerta Ramírez, Cesar Iván Elizalde Barrera
- 112 **Anti glycosylation effect of vitamin C and E in diabetic patients vs placebo**
Lizbeth Castellanos de la Cruz, Liliana Sánchez Vargas, Nazyeli J. Hernández Arriaga, Leticia Rodríguez López, Alberto Francisco Rubio Guerra, Alberto Melchor López
- 117 **Changes in bone mineral density with a physical activity program in pre and postmenopausal women**
Ma. Cristina Rodríguez, Gutiérrez Beatriz Ruiz Padilla, Soledad Echegoyen Monroy
- 124 **Management of hyperglycemia in hospitalized patients**
María Guadalupe Castro Martínez, Sergio A Godínez Gutiérrez, Ma. Gabriela Liceaga Craviotto, Graciela Alexanderson Rosas, Ricardo Cabrera Jardines, Raúl Carrillo Esper, Jorge Escobedo de la Peña, Jorge García Méndez, María Guadalupe Mercadillo Pérez, Carlos Ortega González, Carlos A Peña Pérez, Raúl Alejandro Ramos Rodríguez, Héctor Eloy Tamez Pérez, Niels Wachter Rodarte, José Luis Vázquez Martínez, Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz, Jorge Aldrete-Velasco, Ana Teresa Cantú Ruiz, Haidée Álvarez Alcántara, Víctor Hugo Córdova Pluma

REVIEW ARTICLES

- 154 **Malnutrition in the elderly. Part II: Obesity the new pandemic**
Tania García Zenón, José Antonio Villalobos Silva
- 162 **Vegetative state. Current concepts**
Raúl Carillo Esper, Rene Cristina Hernández Campuzano, Jorge Gabriel Puebla Clark, Atlaí Castillo Heredia
- 171 **Current concepts in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura**
Ariana Canché Arenas, Pamela Salcido de Pablo, Mauricio Cedillo Fernández, Alfredo Aisa Alvarez, Alejandra Amezcua Macías, Monserrat Rojas Sotelo, Espinosa Azucena Sevilla, Stephany Espinosa Díaz, Marco Reza Orozco, Federico Rodríguez Weber, Enrique Díaz Greene

- 177 Aspectos de actualidad en la enfermedad de Fabry
Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca, Luis E. Figuera

ARTÍCULOS DE OPINIÓN

- 182 Tripanosomiasis americana. Enfermedad de Chagas. Enfermedad de Chagas-Cruz. Enfermedad de Chagas-Mazza: historia de un epónimo
Guillermo Murillo Godínez

CASOS CLÍNICOS

- 187 Situs inversus totalis
Dr. Raúl Carrillo Esper, Dr. Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo, Dr. Ricardo Ray Huacuja Blanco, Dr. Manuel García Graullera, Carlos Alberto Carrillo Córdova, Dulce María Carrillo Córdova
- 192 Cromoblastomycosis en Veracruz. Un caso curado con extirpación quirúrgica
Miguel Bada del Mora, Roberto Arenas, Leticia Vergara Takahashi
- 196 Colecistopatía como manifestación de Enfermedad de Weil. Reporte de un caso en un habitante de la Ciudad de México
Víctor Hugco Cordova Pluma, César Augusto Vega López, Rafael Vera Urquiza, Guillermo León Merino, Juan José Calva Mercado, Gabriel Israel Soto Nieto, Myrna Gloria Candelaria Hernández, Dr. Jorge Chirino Romo
- 202 Actinomicosis hepática. Reporte de dos casos
Hiram Jaramillo-Ramírez, María-Elena Marin, Tupac Perez, Jorge Gonzalez-Altamirano, Antonio de la Peña-Celaya
- 205 Alteración oftalmológica no frecuente secundaria al uso de cloroquina
Alfredo García Juárez, Adriana Beatriz Vázquez Maldonado Tirso Augusto Villagómez

CARTAS AL EDITOR

- 208 Primer trasplante de hígado en niños
Juan Games Eternodl

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 208 Juan Ramón de la Fuente, Gerhard Heinze "Salud Mental y Medicina Psicológica"
Alberto Lifshitz
- 209 Sandor Marai. La hermana
Manuel Ramiro H.
- 210 Umberto Eco, Jean Claude Carrière. Nadie acabará con los libros
Manuel Ramiro H.

- 177 Current topics in Fabry disease
Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca, Luis E. Figuera

OPINION ARTICLES

- 182 American trypanosomiasis. Chagas disease. Chagas-Cruz. Chagas' disease: history of an eponym
Guillermo Murillo Godínez

CASE REPORTS

- 187 Situs inversus totalis
Dr. Raúl Carrillo Esper, Dr. Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo, Dr. Ricardo Ray Huacuja Blanco, Dr. Manuel García Graullera, Carlos Alberto Carrillo Córdova, Dulce María Carrillo Córdova
- 192 Chromoblastomycosis in Veracruz. A case cured with surgical removal
Miguel Bada del Mora, Roberto Arenas, Leticia Vergara Takahashi
- 196 Gallbladder disease as a manifestation of Weil's disease. Report of a case where a resident of Mexico City
Víctor Hugco Cordova Pluma, César Augusto Vega López, Rafael Vera Urquiza, Guillermo León Merino, Juan José Calva Mercado, Gabriel Israel Soto Nieto, Myrna Gloria Candelaria Hernández, Dr. Jorge Chirino Romo
- 202 Hepatic actinomycosis. Report of two cases
Hiram Jaramillo-Ramírez, María-Elena Marin, Tupac Perez, Jorge Gonzalez-Altamirano, Antonio de la Peña-Celaya
- 205 Frequent ophthalmologic not secondary to the use of chloroquine
Alfredo García Juárez, Adriana Beatriz Vázquez Maldonado Tirso Augusto Villagómez

LETTERS TO THE EDITOR

- 208 First liver transplant in children
Juan Games Eternodl

INTERNIST CORNER

- 208 Juan Ramón de la Fuente, Gerhard Heinze "Salud Mental y Medicina Psicológica"
Alberto Lifshitz
- 209 Sandor Marai. La hermana
Manuel Ramiro H.
- 210 Umberto Eco, Jean Claude Carrière. Nadie acabará con los libros.
Manuel Ramiro H.

La comunicación en la relación médico-paciente

Alberto Lifshitz

A un cuando la mayor parte de las medidas terapéuticas hoy consideradas eficaces no tienen más de unos 150 años de historia, la medicina ha sobrevivido por milenios. El haber alcanzado por lo menos 2,500 años de existencia (se dice jocosamente que la medicina es la segunda profesión más antigua del mundo) no se debe, entonces, a la efectividad de los remedios entonces utilizados sino a cuestiones un tanto más mágicas e intangibles. Por un lado, el ubicuo efecto placebo, que en su momento hizo pensar en la eficacia de ciertos tratamientos los que finalmente se descartaron por inútiles, y por otro, la no menos mágica tendencia natural de muchas enfermedades a curarse solas (*vis medicatrix naturae*), muchas veces a pesar del médico. Se atribuye a Voltaire la afirmación de que “el arte de la medicina consiste en entretener al paciente mientras la naturaleza cura la enfermedad”. Como quiera que se vea se tiene que reconocer que en estos logros ha tenido su crédito el valor de la relación médico-paciente, tanto en términos de su efecto placebo como de su capacidad para tranquilizar, alentar esperanza y favorecer la catarsis.¹

La relación médico-paciente ha sido siempre el fundamento de la práctica profesional.² Se sustenta en una serie de principios y valores que comparten ambos participantes, como son la confidencialidad, la veracidad, la fidelidad y la privacidad, y en las habilidades del médico para comunicarse con el paciente y para generarle confianza. Estos son atributos esenciales y, por ello, no tienen que ver con los cambios culturales o con los valores que prevalecen en un determinado momento histórico o en una

comunidad específica, pero no cabe duda que la evolución de la sociedad puede hacer surgir otros valores o poner en riesgo los fundamentales.³ La especialización y desarrollo tecnológico son también variables que influyen en las características de esta relación interpersonal. La vieja visión de que la relación médico paciente implica “una confianza frente a una conciencia” no deja de ser vigente pero ha sufrido la metamorfosis que la nueva imagen de ambos, médico y paciente, en una sociedad como la contemporánea en que tiende a perderse la asimetría y cada uno aporta elementos invaluables para la interacción. Este escrito aspira a analizar algunas de las características de la relación médico-paciente en los albores del siglo XXI bajo la perspectiva de la importancia de la comunicación.

El modelo hipocrático

Por muchos años la relación médico-paciente ha sido claramente asimétrica por el evidente predominio de la imagen del médico, por la fuerza de su figura que ha acabado por ensoberbecer a muchos colegas, sobre todo cuando carecen de un sustento de autocrítica y humildad; es el médico quien ha llevado la voz cantante en esta relación.⁴ Este modelo tradicional se sustenta en el principio de beneficencia y es ejercido con base en el paternalismo (un padre toma las decisiones en representación de su hijo), a veces benevolente y otras autoritario.⁵ Se pondera acaso la capacidad del paciente para obedecer órdenes como su cualidad más preciada; el enfermo deposita sin restricciones toda su confianza en el médico en tanto que se limita a seguir sumisamente las instrucciones que éste le señala. El médico toma las decisiones en nombre del paciente y siempre por su bien,⁶ partiendo de la idea de que el enfermo no tiene capacidad de hacerlo, ya sea en razón de su falta de conocimientos técnicos o de las limi-

taciones que le impone su enfermedad, especialmente lo primero. Este modelo exige un paciente pasivo, no crítico, sumiso y disciplinado, y un médico capaz de ejercer la autoridad, frecuentemente represivo, si bien actuando en favor de los intereses del enfermo. Mucha gente opta aún por este modelo, particularmente los pacientes que eluden las decisiones y depositan ciegamente su confianza en el médico, y los colegas que no reconocen la aportación del paciente más que en términos de obediencia. Aún así, la importancia de la comunicación resulta fundamental en la medida en que las instrucciones (órdenes) del médico tienen que ser debidamente recibidas y tienen que formularse todas las preguntas que resuelvan las dudas del enfermo. Al margen de la eficacia de este modelo, lo cierto es que el cambio social ha generado un nuevo tipo de paciente que, claramente, no asume ya el papel que se le asigna bajo esta visión, y tal vez también un nuevo tipo de médico. No obstante, hay quien prefiere ser fiel a esta imagen arquetípica.

El nuevo paciente y la regulación social de la práctica

Aún cuando existan normas y leyes, la regulación de la práctica médica ha sido, históricamente, en buena medida, una autorregulación. Cada profesional decide hasta dónde llega y cuándo pide ayuda. En los últimos tiempos han surgido nuevas formas de regulación, que incluyen la que realizan los pares mediante los Consejos de Certificación, y se ha consolidado toda una regulación social por parte de los pacientes.

Cada día resulta más claro que “los pacientes de hoy no son como los de antes”, aunque una proporción de la población siga teniendo comportamientos como los que exige el modelo paternalista. Dependiendo del cambio social han surgido conductas nuevas que no son ya compatibles con esa visión tan desigual de la relación médico-paciente. El paciente va adquiriendo, cada vez más, comportamientos de consumidor, de tal modo que selecciona entre ofertas, busca paquetes, acecha oportunidades, compara precios y servicios y elige según un mercado. Es verdad que el mercado de los servicios de salud es un mercado imperfecto y que las opciones que seleccionan los pacientes no siempre son las más favorables en términos de salud, pues se dejan seducir por superficialidades, promociones engañosas e información tendenciosa, pero lo cierto es que esta visión está influyendo en las características de la relación con los médicos.⁷ La elección se puede centrar,

por ejemplo, en la promoción que cada médico haga de sus supuestas cualidades, su prestancia o su permisividad de tal modo que no imponga sacrificios a los pacientes aún cuando éstos sean indispensables para su manejo. Así, el paciente puede optar por un médico que no prohíba fumar, no intente incidir en otros malos hábitos y aliente prácticas cómodas pero inconvenientes para la salud.

Además, ha surgido una variedad de pacientes críticos, desconfiados y beligerantes, en respuesta seguramente a experiencias insatisfactorias, propias o de sus allegados. No es raro que hoy los pacientes soliciten una segunda opinión, o hasta una tercera, antes de tomar una decisión, que consulten en las bases de datos si lo que su médico les prescribió es o no correcto, y que cuestionen cada una de las indicaciones.⁸ Más aún, que demanden legalmente cuando los resultados no les satisfacen, que se organicen para apoyar sus exigencias y que involucren a toda la sociedad en ello.

Todo esto ha conducido a una creciente regulación social de la práctica médica en la que ya los médicos no pueden hacer, como antes, literalmente lo que quieran con sus pacientes. Esta conducta de los pacientes ha tenido consecuencias desfavorables pero también favorables. Entre las primeras es que se ha creado una corriente de desconfianza que no resulta apropiada para los propósitos de lograr resultados en salud; que se ha propiciado la medicina defensiva que tanto daño ha hecho a la práctica profesional, y que los modelos de relación médico paciente se hayan desviado hacia las relaciones contractuales.

Los nuevos modelos

Congruente con la mercantilización de la sociedad, se ha venido consolidando un modelo contractual de relación médico-paciente en el que, ya sea de manera explícita o implícita, cada uno tiene derechos y obligaciones, entre aquéllos el de reclamarle al otro sus fallas a éstas. Desde que el médico es identificado como “prestador de servicios” y el paciente como “usuario” se vislumbra una relación de este tipo que, si bien responde a las necesidades de un mercado, lo cierto es que vulnera los lazos afectivos que tradicionalmente han caracterizado a los vínculos entre médico y enfermo.

Un modelo de asociación se ha convertido más en una aspiración que en una realidad. Este modelo reconoce la autonomía del paciente y su derecho a participar activamente en las decisiones que le conciernen, y se visualiza

mejor a partir de que el paciente tiene un problema, lo plantea al médico y entre ambos buscan la mejor solución y la instrumentan. Al fin y al cabo, se trata de la coalición de dos expertos: el médico en enfermedades y tratamientos y el paciente en su padecimiento. La comunicación debería dejar claras las competencias de cada quien y la complementariedad de las acciones.

La visualización del paciente como objeto del trabajo médico, clínico o de investigación y docencia, constituye otro modelo contemporáneo que relega las cualidades del enfermo como persona. Esta visión está inspirada en el trabajo técnico y hay que reconocer que muchos médicos de hoy en día sólo conocen al paciente en un muy limitado aspecto, en el que se han vuelto expertos, pero frecuentemente olvidados de la imagen que tiene como persona. En la práctica de ciertas especialidades este riesgo es particularmente alto.

En el Cuadro 1 se pueden ver los distintos modelos de relación médico-paciente.

Cuadro 1. Modelos de relación médico-paciente

Hipocrático (tradicional)
Paternalismo benevolente
Paternalismo autoritario
Contractual (usuario-prestador)
Legalista (cliente-profesionista)
Económico (consumidor-proveedor)
Consensual (acuerdos convencionales)
Ingenieril (lego-científico)
Colegial o de asociación (colega-colega)

El médico como persona

Si bien es cierto que es el médico el que debe hacer los mayores esfuerzos para lograr una relación apropiada con sus pacientes, se ha tendido a dejar de lado sus necesidades como persona;⁹ hasta muy recientemente se empieza a hablar de derechos de los médicos, tema que fue tabú durante mucho tiempo. El médico vive, en mayor o menor medida, los sufrimientos del paciente, experimenta la angustia de la muerte y su amenaza, las ansiedades ante una posible demanda y muchas más. Gonzalo Castañeda dedicó un capítulo de su libro *El arte de hacer clientela*¹⁰ de 1933 al médico como persona, aunque con una orientación más deontológica que analítica, recomendando reglas de actuación con el fin de lograr la confianza del paciente, aún a expensas del bienestar del propio facultativo. Por tradición, se viene arrastrando la idea del apostolado,

que prácticamente le niega al médico la satisfacción de necesidades personales. Si bien queda claro que la responsabilidad primaria es con el paciente, no puede dejar de reconocerse la condición humana del médico.

Apenas se va reconociendo que los médicos tenemos intereses y sentimientos, que somos capaces de experimentar temores y deseos, compasión, lástima, amor y odio. Mucho tiempo se recomendó a los colegas que no se involucraran afectivamente con sus pacientes, al menos para evitar el sufrimiento personal y la pérdida de la objetividad en las decisiones clínicas. Sin embargo, cada vez parece más claro que no sólo es imposible no involucrarse sino que es inconveniente, porque se puede perder la sensibilidad, la dimensión del sufrimiento del otro y hasta la visión de la trascendencia de las intervenciones.

El paciente difícil

El adjetivo “difícil” refiere a lo que exige mucho trabajo y es complicado. Al calificar a un paciente, el término puede también tener la acepción de descontentadizo, inconforme, protestador. En todo caso, se trata de un paciente excepcional que exige del médico poner en práctica muchas habilidades que no suelen requerirse en sus acciones cotidianas¹¹. Un paciente puede resultar difícil porque su diagnóstico no es evidente, porque su terapéutica es laboriosa y compleja, o bien porque sus características personales hacen que la relación que el médico quiera establecer con él se presenta complicada o dificultosa¹².

El diagnóstico suele ser difícil en enfermedades de baja prevalencia, y ello está en relación con el grado de sospecha que el médico puede tener; aún en los casos que se expresan de manera típica o característica, en tanto que el médico no esté buscando la enfermedad en cuestión y no se la plantee entre los diagnósticos probables, resultará difícil de reconocer. Algo parecido ocurre cuando la enfermedad se presenta en una fase muy temprana de la historia natural, hoy en día un *desideratum* en la medida en que se trata de un diagnóstico precoz o temprano, cuando aún no se manifiesta con los síntomas característicos aunque puede provocar daños orgánicos como sucede en la diabetes no diagnosticada.

Una de las dificultades diagnósticas más frecuente se debe a que la enfermedad se manifiesta de manera atípica. La expresión clínica no sólo depende de la naturaleza de la enfermedad sino de su gravedad, la fase de la historia natural en la que se encuentre, la respuesta del paciente,

su capacidad de percepción, y muchos otros factores. Es común que se manifieste oligosintomática y cueste trabajo reconocerla o, por el contrario, sobresintomática por la adición de percepciones o quejas ajenas a la enfermedad pero propias del padecimiento.

Una razón por la que suele dificultarse el diagnóstico es la asociación de dos o más enfermedades (comorbilidad) que, al menos en los adultos, es más la regla que la excepción. Por ello, el clínico debe alertarse y reconocer las influencias recíprocas de una enfermedad sobre la otra, y que no son una simple suma algebraica de los signos de una y los de la otra.

También tiende a ser difícil identificar la causa cuando los síntomas son inespecíficos; de hecho, lo que suele orientar hacia un diagnóstico concreto es la presencia de síntomas específicos (ictericia, exantema característico, tumor, enrojecimiento localizado, etc.). Cuando el paciente sólo se queja de astenia, fatigabilidad, mareo, malestar general y otros igualmente inespecíficos, la lista de entidades a considerar en el diagnóstico diferencial tiende a ser muy grande y muy difícil de precisar cuál de ellas es la responsable.

Una causa muy común de diagnóstico difícil se ubica en las deficiencias de información. En última instancia, es a partir de los datos de la entrevista, la exploración física y los estudios complementarios, los que se organizan para volverlos congruentes y lógicos, se integran en síndromes o complejos sintomáticos, como se puede reconocer la enfermedad o enfermedades que subyacen en el cuadro nosográfico. Si el interrogatorio es insuficiente u obtiene datos falaces, la exploración es incompleta o técnicamente mal realizada o se carece de los estudios complementarios necesarios, va a resultar difícil integrar un diagnóstico nosológico y actuar en consecuencia. Aquí nuevamente se ilustra la importancia de la comunicación.

Limitaciones del paciente

La hipoacusia, demencia, psicosis, afasia y otras deficiencias físicas constituyen dificultades para establecer una relación médico-paciente, la que frecuentemente tiene que ser indirecta, a través de los familiares, tal y como sucede con los niños pequeños. Por supuesto que la relación entre el médico y la familia no substituye a la relación médico-paciente y es claro que el médico tendría que hacer intentos por relacionarse con el enfermo a pesar de sus limitaciones; que el paciente perciba el interés, la preocupación y el profesionalismo con que se le trata.

En un grado menor que las dificultades que significa la demencia, el médico se enfrenta con frecuencia personas restringidas en su capacidad intelectual por razones diversas. Obtener de ellos datos para integrar un diagnóstico y hacerse entender sobre las recomendaciones constituye una verdadera proeza, pero es una responsabilidad del clínico adaptarse a las circunstancias de su paciente. También suele ser difícil comunicarse con pacientes analfabetos, o lejanos a una cultura moderna de la salud, que también requieren poner en juego todas las habilidades del clínico. Conviene recordar que el analfabetismo o la privación cultural no son equivalentes de incompetencia y que los pacientes con estas características son perfectamente capaces de ejercer su autonomía; lo que resulta difícil es proporcionarles información que puedan entender y asimilar.

Limitaciones del médico para la comunicación

A pesar de ser una de las habilidades fundamentales para establecer una relación médico-paciente apropiada y para todas las consecuencias de ésta, la representación curricular de esta área han sido tradicionalmente restringida. En otras palabras, los médicos no hemos sido formados en el tema y apenas recientemente se han introducido en algunos planes curriculares contenidos explícitos sobre comunicación. Los médicos en ejercicio lo han tenido que aprender por caminos diversos, no rara vez mediante ensayo y error.

Otra de las limitaciones tiene que ver con la soberbia con que se desempeñan algunos colegas. Y es que el papel social del médico ha sido muy ponderado históricamente pues, ciertamente tiene en sus manos decisiones que trascienden las de un individuo común y corriente pues abarcan terrenos muy cercanos a los límites entre la vida y la muerte. Esto ha propiciado que no se pongan a la altura de los pacientes, que no los consideren sus iguales y que a veces ni siquiera los escuchen o tomen en cuenta sus sugerencias. Por fortuna se percibe ya una tendencia que puede empezar a revertir esta desigualdad.

La otra limitación tiene que ver con la jerga, con el lenguaje técnico que para muchos médicos es ya la única forma de hablar. Salirse de ello pareciera un desdoro, como se observa cuando son entrevistados en los medios masivos de comunicación en los que expresan enunciados que el público no entiende.

Las malas noticias

Los pacientes de mal pronóstico, a los que hay que comunicar malas noticias, tienden a ser evadidos por los médicos y la relación con ellos no se da en las mejores condiciones. Durante mucho tiempo la tendencia era la de ocultar las malas noticias a los pacientes para evitar males mayores¹³, atendiendo paternalistamente a los principios de no maleficencia y beneficencia, pero ya se ha reconocido explícitamente el derecho que tiene el paciente para conocer la verdad y, en todo caso, esto es un requisito indispensable para ejercer la autonomía. Bajo esta perspectiva, hay dos tipos de pacientes: los evitadores que prefieren no saber y los autocontrolados que a veces exigen la información. Se requiere una preparación adecuada del enfermo y de la familia y, siempre, el apoyo de esta última, de manera que la estrategia para revelar la verdad tendría que ser planeada con la familia. Aunque el paciente tiene derecho a conocer la verdad, es prerrogativa del médico decidir el momento, la secuencia, la gradualidad, el ritmo; en otras palabras, administrar esa verdad para producir el menor daño adicional posible. Como ya se señaló, no sólo no es conveniente evitar involucrarse sino que hay que tratar de hacerlo (sin sobreinvolucrarse)¹⁴ para poder comprender mejor al paciente y a la familia y para ayudarlo más efectivamente. Pero también hay que entender que el médico puede ser el blanco de las agresiones del enfermo.

Peculiaridades conductuales

En este sentido hay una serie de prototipos que vuelven difícil la relación médico-paciente. El paciente contradictorio, el evasivo, el vago e impreciso, se adicionan al hostil, exigente y crítico¹⁵. El desconfiado que percibe que el médico está experimentando con él, el que tiene expectativas irreales, el que habla otro idioma o pertenece a una subcultura que el médico no comprende.

Un capítulo especial ameritan los simuladores y los histriónicos, y otro las enfermedades ficticias y facticias. Los pacientes angustiados, en razón de su enfermedad de fondo o presas de los diferentes síndromes psiquiátricos, apelan a la capacidad tranquilizadora del médico basada en su actitud. Completan la lista de pacientes difíciles los involucrados en delitos, como sucede con los relacionados de alguna manera con el narcotráfico y que por desgracia no son ahora excepcionales.

El médico como paciente

La cultura y la actitud de los médicos los vuelven pacientes difíciles. Los hay indolentes o hipocondriacos, autosuficientes y demandantes. Un abordaje que puede ser útil es solicitarles que asuman su papel de enfermos, en tanto que el clínico tiene que mantener su rol profesional. No se trata de negarle participar en las decisiones, por el contrario, de ofrecerle información objetiva que le ayude a tomar mejor estas decisiones.

Algunos lineamientos para relacionarse con pacientes difíciles

No se pueden proponer fórmulas para atender a los pacientes difíciles y cualquiera de ellas carecería de la suficiente especificidad para aplicarse a cada uno de los casos, pero se pueden hacer algunas recomendaciones generales y será la habilidad del médico la que pueda adaptarlas a los pacientes individuales.

Un primer lineamiento es el de explorar la expectativas durante la conversación inicial; a partir de ello se pueden adoptar dos estrategias, ya sea la de tratar de satisfacer esas expectativas (si son razonables) o la de acotarlas con todo comedimiento (si son excesivas). Lo que no puede perderse es el comportamiento profesional; el paciente, independientemente de sus características y expectativas tiene que ver en su interlocutor a un médico interesado por él, que no se impacienta ni se sulfura, que está haciendo esfuerzos por entenderlo y por adaptarse a las circunstancias, que no está aplicándole juicios de valor a su conducta o a su visión y que se ubica perfectamente en su papel. Las alianzas con los familiares pueden ayudar a entender mejor las peculiaridades del caso y a encontrar la manera más eficiente de ayudarlo.

Interpósitos

La relación médico-paciente es interpersonal y la comunicación se da de manera verbal y no verbal¹⁶. El lenguaje de los síntomas y signos tiene que ser leído por el clínico, interpretado y traducido en acciones y recomendaciones. Pero además, existe una relación afectiva, empática y cálida que, a más de su efecto terapéutico, contribuye a la eficacia de la comunicación.

Cuando Laenec propuso la auscultación mediata, el contacto físico entre médico y paciente que exigía la auscultación inmediata dejó de ser indispensable. Este hecho se ha interpretado como heráldico de lo que su-

cedería en el futuro, cuando el artefacto (en este caso el estetoscopio de Laenec) se interpuso entre el enfermo y su médico. Transpolando este ejemplo, hoy en día la relación se ha modificado en muchos casos hacia una *médico-máquina-paciente*, *médico-institución-paciente*, *médico-administración-paciente*, *médico-leyes o normas-paciente*, etcétera. En otras palabras que la interposición de terceros entre las dos personas se va convirtiendo en frecuente y se generan deformaciones; por ejemplo, en la relación *médico-máquina-paciente* se perciben dos vertientes adicionales: la relación *médico-máquina* en la que los médicos se comportan como enamorados de sus artefactos soslayando al paciente, y la relación *máquina-paciente* en la que se observa al paciente creyéndole más a la máquina que al médico.

Necesidades, demandas y expectativas

En una visión reduccionista de la interacción entre médicos y pacientes, se trataría sólo de que el médico obtenga información, la procese para integrar un diagnóstico, estime un pronóstico y elija una terapéutica. Visto de esta manera, el médico puede ser substituido por una computadora o un robot, en tanto que se les alimente con los datos necesarios. Sin embargo, está claro que aún en términos de eficiencia se requieren otras cosas. Ciertamente el enfermo espera una terapéutica eficaz, como sumario y conclusión de su interacción con el médico, pero frecuentemente también espera que lo comprendan, que se compadezcan de él, que se pongan en su lugar, que lo escuchen; desea saber qué es lo que le está ocurriendo, participar en su atención, comprender las implicaciones familiares y sociales de su enfermedad, cómo va a repercutir en su trabajo; desea tener una interpretación integral de su estado de salud y no sólo – en el mejor de los casos – el nombre de su enfermedad; le gustaría que consideraran su individualidad y no se le tratara como a uno más, y que se tomaran en cuenta sus diferencias intelectuales, económicas y culturales.

Para Laín Entralgo la enfermedad genera en el paciente una serie de vivencias elementales¹⁷: *invalidéz* en tanto que se vuelve, temporal o definitivamente, incapaz de realizar sus actividades habituales; *molestia*, entendida como incomodidad o sufrimiento; *amenaza*, percibida como riesgo para la vida o la función; *“succión por el cuerpo”*, cuando toda la atención se centra en el sitio enfermo; *soledad*, independientemente de la compañía que tenga, dado que nadie comparte auténticamente sus vivencias; *anomalía*,

dado que ha perdido la “normalidad”, y *recurso*, considerando que puede hacer uso de su enfermedad para lograr algunos fines como ganancia secundaria. Una vivencia adicional, que no fue mencionada por Laín, puede ser la *culpa*. Es común que el enfermo por los menos se pregunte si tuvo o no la culpa de lo que ha ocurrido.

De acuerdo con todo esto, el médico ya no sólo tiene que identificar el diagnóstico nosológico sino las expectativas del paciente y, si son excesivas, acotarlas. En esta exploración tiene que formarse una idea de sus deseos, temores, preferencias, aprensiones, valores y principios. Tiene que atender los síntomas iatrotrópicos (los que obligan al enfermo a buscar ayuda), pero también los no iatrotrópicos. Identificar no sólo la demanda del paciente sino su necesidad, lo cual frecuentemente exige de toda su habilidad. Y además, tiene que hacer un diagnóstico de la competencia del paciente, a modo de involucrarlo en las decisiones y de confiar en su capacidad para contender con la enfermedad. Todo esto son las responsabilidades del médico de hoy. Obviamente es más fácil atenerse al modelo reduccionista en el que la atención es un servicio técnico más y por eso hay mucha resistencia a abandonar ciertos patrones que caracterizaron a la medicina de antes.

Las nuevas formas de organización de la atención médica

Una característica más de los nuevos tiempos son los cambios en las relaciones entre financiadores, prestadores y usuarios de los servicios médicos. Entre los problemas más importantes hoy en día se encuentran el financiamiento de los servicios de salud, las estrategias para moderar los costos y la lucha por la eficiencia; pero también se ha hecho evidente que la de la salud es una industria económicamente productiva y rentable si se administra bajo las reglas empresariales, lo cual ha sido aprovechado por líderes financieros, frecuentemente excluyendo a los médicos.

Una primera reacción se ha generado por parte del gremio en contra de la terminología pues los médicos se niegan a ser denominados prestadores de servicios de salud y que a los pacientes se les designe como usuarios. No parece lo mismo una relación médico-paciente que una prestador-usuario. Al constituirse los terceros pagadores el énfasis se ha puesto en la contención de costos, si no es que en la rentabilidad. De esta manera algunos financiadores eligen a los médicos que acepten sus condiciones, tanto para limitar los estudios complementarios como para

ejercer la función de cancerberos (*gatekeeping*) y evitar la referencia de enfermos. Con propósitos de planeación y supervisión se han creado protocolos que, si fuesen sólo guías para orientar a los médicos resultarían útiles, pero hay la pretensión de que se sigan al pie de la letra, que no se rebasen los costos previstos y que los médicos se conviertan en obedientes procesadores de algoritmos. Esta forma de pensar ha permeado seriamente en las organizaciones de atención médica, y los profesionales han entrado en desconcierto porque ven amenazados sus principios y valores ancestrales.

La enfermedad crónica

Como brazo eferente de la transición epidemiológica ha emergido un numeroso subconjunto de enfermos que, a diferencia de los que pueden recuperar su salud mediante las intervenciones apropiadas, tienen que convivir con su padecimiento lo que les resta de vida.

La diferencia entre una enfermedad aguda y una crónica no es sólo la duración de los síntomas, pues ésta trae aparejados algunos atributos que las hacen distintas¹⁸. La mayoría de los médicos hemos sido formados en el modelo de la enfermedad aguda, el que también se ubica predominantemente en las expectativas de la sociedad. Este modelo se resume en tres momentos: 1) un sujeto previamente sano pierde la salud de manera más o menos súbita y acude al médico; 2) éste interviene y 3) el paciente recupera la salud previa en un plazo relativamente breve (o eventualmente muere). La intervención del médico es fundamental pues una prescripción oportuna o una maniobra terapéutica apropiada, no sólo restituyen la salud perdida sino que evitan complicaciones y secuelas. El pensamiento médico se centra en tres elementos: cómo se llama la enfermedad (diagnóstico nosológico), qué probabilidades tiene de recuperarse (pronóstico) y qué se tiene que hacer para lograr esta recuperación (tratamiento).

En la enfermedad crónica la situación es diferente. La expectativa del paciente puede ser la de recuperarse con una receta o una intervención quirúrgica, igual que en la enfermedad aguda. La primera información que el médico proporciona tiene que acotar esta expectativa. Dado que el paciente tendrá que contender con su enfermedad durante el tiempo que le reste de vida, tiene que estar preparado para enfrentar todas las eventualidades, seguir haciendo su vida aunque esté enfermo y tomar decisiones por sí mismo, incluyendo auténticas decisiones terapéuticas.

Esto significa que la principal intervención del médico es la educativa, más que la prescriptiva; que el enfermo tiene que ser “empoderado” (del inglés *empowerment*) para manejarse autónomamente; que más que propiciar la dependencia del paciente con respecto del médico habría que favorecer su autonomía, y que el médico se convierte en asesor y educador pero ya no es el que toma todas las decisiones, aunque todas ellas fueran buscando el bien del enfermo.

Habría que reconocer que los médicos actuales hemos mostrado algunas limitaciones para adaptarnos a este modelo. Los incentivos económicos en la práctica liberal comercial de la medicina son a favor de la dependencia, de tal modo que se cite al paciente con frecuencia para darle instrucciones que tiene que acatar. Por otro lado, no tenemos tiempo suficiente para educar debidamente a nuestros pacientes, y frecuentemente tampoco tenemos las habilidades pedagógicas para hacerlo. La fórmula de enviar al paciente a un curso (por ejemplo, clínica de diabetes) resuelve una parte del problema si es que en ese curso se tiene una adecuada estrategia educativa y si ésta se ejecuta apropiadamente. Sin embargo, la responsabilidad del médico tratante no se cancela con el envío del paciente al evento educativo, pues buena parte de lo que el paciente requiere se resuelve sólo en intervenciones “cara a cara” con el médico, quien tendrá que resolver las necesidades educativas adicionales, contestar las dudas, avalar algunas de las decisiones tomadas por el paciente y retroinformarlo.

En el padecimiento agudo los enfermos ocupan un espacio temporal en el conjunto de pacientes con la misma enfermedad; una vez que se curan salen de este conjunto y, salvo situaciones extraordinarias, el tamaño del conjunto se mantiene aproximadamente. En la enfermedad crónica, en cambio, cada paciente que ingresa al conjunto (*pool*) permanece dentro de él, nunca sale, y el conjunto tiende a crecer, de tal manera que da la impresión de un comportamiento epidémico. Por eso se da la apariencia de que hay, hoy en día, una epidemia de diabetes, de hipertensión, de osteoporosis y de dislipidemias, porque aunque no hubiese un incremento de la incidencia de estos trastornos (que sí lo hay en muchos de estos ejemplos) aumenta la prevalencia por acumulación de casos.

La enfermedad crónica significa también un mayor riesgo de co-morbilidad. Cualquier enfermedad adicional que tenga un paciente con enfermedad crónica significa obviamente

co-morbilidad, al margen de que pueda haber, además, relaciones causales. Esto significa la necesidad de convertirse en experto en las influencias recíprocas de las enfermedades coexistentes, en interacciones entre diversos tratamientos y en jerarquización de los problemas de cada paciente.

La enfermedad crónica impone una carga al sistema de salud, el que tiene que encontrar estrategias imaginativas para resolverla. También por esta razón surgen las de autocuidado, automedicación, autoprescripción, asesoría telefónica, atención ambulatoria y grupos de autoayuda, entre otros, que los médicos deberemos propiciar, asesorar, patrocinar y no obstaculizar.

Epílogo

El cambio social impone modalidades a la relación del médico con sus pacientes; los preceptos ingenuos de confianza *a priori*, concediendo de antemano que todos los médicos tienen los atributos de omnisapientia y benevolencia se han enfrentado con realidades que no siempre dependen sólo de sus cualidades profesionales. Hoy el paciente ha adquirido conductas de consumidor, experto en sus enfermedades, vigilante crítico y participante activo, en tanto que muchos médicos se han convertido en prestadores de servicios, trabajadores de la salud y procesadores de instrucciones. Las nuevas circunstancias obligan, más que nunca, a arraigarse en los valores y principios ancestrales de la profesión y a estar a la altura de sus aportaciones históricas. La práctica de la medicina tiende a desarrollarse con independencia de los factores afectivos que influyen en las relaciones humanas y, si uno se descuida, a convertirse en una actividad estrictamente técnica. Pero la responsabilidad del médico con el paciente y su familia lo ubica en la necesidad de un abordaje integral, que trasciende a la medicina misma y se sitúa en la atención de la persona. Hoy en día, los médicos han diversificado sus acciones e incluido muchas más que pueden alejarlos de su propósito principal que es el bienestar del paciente.

REFERENCIAS

1. Laín-Entralgo P: La relación médico-enfermo. 1983. Alianza Editorial. Madrid, España.
2. Katz J: El médico y el paciente: su mundo silencioso. 1989. Fondo de Cultura Económica. México.
3. American Board of Internal Medicine, American College of Physicians. American Society of Internal Medicine, European Association of Internal Medicine: Medical Professionalism in the New Millenium: a Physician Charter. Ann Intern Med 2002;136:243-6.
4. Choy-García SA: Relación médico-paciente. En: Responsabilidad en el ejercicio de la medicina. 1997. México. OGS Editores. Pág. 11-22.
5. Laín-Entralgo P: La medicina hipocrática. 1970. Alianza Editorial. Madrid, España
6. Soriguer-Escofet FJC: Cuando el médico decide por el paciente. En: Couceiro A (Ed): Bioética para clínicos. 1999. Editorial Triacastela. Madrid, España. Pág. 127-32.
7. Charlesworth M: La bioética en una sociedad liberal. 1996. Gran Bretaña. Cambridge University Press.
8. Groopman J: Second opinions. 2000. Penguin Books. E.U.
9. Gómez-Esteban R: El médico como persona en la relación médico-paciente. 2002. España. Editorial Fundamentos.
10. Castañeda G: El arte de hacer clientela. Reedición 1997 del texto de 1933. Facultad de Medicina UNAM. Ediciones JGH. México
11. Bates RC: El sutil arte de entender a los pacientes. 1974. Ediciones PLM. México
12. Platt FW, Gordon GH: Field guide to the difficult patient interview. 1999. Lippincot, Williams & Wilkins
13. Martínez-Cortés F: Las mentiras piadosas. En: El médico, el enfermo y su enfermedad. 1991. Edición del autor. México. Pág. 19-22.
14. Bayés R: La comunicación de malas noticias. En: Psicología del sufrimiento y de la muerte. 2001. Ediciones Martínez Roca. Barcelona, España. Pág. 43-55.
15. Sapira JD: The art and science of bedside diagnosis. 1990. Urban & Schwarzenberg. Baltimore. E.U.
16. Jinich H: El paciente y su médico. 2ª Edición. 2002. El Manual Moderno. México.
17. Bayés R: La enfermedad como amenaza. En: Psicología del sufrimiento y de la muerte. 2001. Ediciones Martínez-Roca. Barcelona, España. Pág. 35-42.
18. Clark NM, Gong M: Management of chronic disease by practitioners: are we teaching the wrong things. BMJ 2000;320:572-5.

Asociación entre las variables utilizadas en escalas de severidad y las complicaciones de la pancreatitis aguda

Liliana Sánchez Vargas,* Ricardo Garrido López,* Lizbeth Castellanos de la Cruz,* Nayeli Gabriela Jiménez Saab,** Alberto Melchor López,** Jesús Guerrero González***

RESUMEN

Antecedentes: la vigilancia estrecha de pacientes con pancreatitis aguda ha disminuido la mortalidad al identificar y tratar lo antes posible las complicaciones. En 20 a 30% de los pacientes se inicia un cuadro severo asociado con ellas. Se han creado diversas escalas para evaluar el riesgo de complicaciones; sin embargo, una de sus desventajas es la falta de disponibilidad de los elementos a evaluar y su practicidad.

Objetivo: determinar las variables con mayor utilidad pronóstica en virtud de su asociación con las complicaciones de pacientes con pancreatitis aguda y proponer una escala de evaluación.

Material y método: estudio con asignación al azar, transversal, analítico y prospectivo en el que se estudiaron 73 pacientes y se excluyó a 43. Se realizó cálculo de la muestra, razón de momios y significación estadística (t de Student) y correlación (Pearson). Se creó una escala pronóstica para medir: sensibilidad, especificidad, valor pronóstico positivo y valor pronóstico negativo, índice de confianza de 95% y $p \leq 0.05$.

Resultados: razón de momios (**IC 95%**): HCTO-SIRS: 1.78, HCTO-muerte: 1.19, PLT-necrosis: 1.45, PLT-SIRS: 2.90, DB-necrosis: 1.52, lactato-necrosis: 7.5, lactato-SIRS: 10.2. Diferencia: necrosis-lactato ($p=0.012$), SIRS-HCTO y lactato ($p=0.013$, $p=0.0001$), muerte-urea, HCTO, HCO₃ y lactato ($p=0.008$, $p=0.048$, $p=0.014$, $p=0.0001$). Correlación: PLT-muerte ($p=0.031$), urea-muerte ($p=0.035$), leucocitosis-muerte ($p=0.022$), pCO₂-muerte ($p=0.002$) y lactato-necrosis, SIRS-muerte ($p=0.005$, $p=0.0001$ y $p=0.002$).

Conclusiones: con las variables más significativas se creó una escala pronóstica con sensibilidad de 90% y especificidad de 80% con valor pronóstico positivo de 70% y valor pronóstico negativo de 94%. El corte fue de ≥ 7 puntos. Se obtuvo una escala pronóstica DISEP práctica para su aplicación, aplicable en cualquier momento de las primeras 48 horas y con elementos sustentables en una unidad hospitalaria.

Palabras clave: pancreatitis, escala, complicaciones

ABSTRACT

Background: The close monitoring of patients with acute pancreatitis, has led to reduction in mortality able to detect and treat complications as soon as possible. 20-30% develops severe symptoms associated with them. Various scales have been developed to assess risk of complications but a disadvantage is the availability of elements to evaluate and practicality.

Objective: to determine the variables most useful because of their association predicts the presence of complications in acute pancreatitis and suggest a scale of evaluation.

Material and methods: We studied 73 patients, 43 were excluded and entering 30. Sample calculation is performed, OR, significance (t.student) and correlation (Pearson). Creating a scale by measuring sensitivity, specificity, PPV and NPV. CI 95%. $P \leq 0.05$

Results: OR (CI 95%): HCTO-SRIS: 1.78, HCTO-Death: 1.19, PLT-Necrosis: 1.45, PLT- SRIS: 2.90, DB-Necrosis: 1.52, lactato-necrosis: 7.5, lactato-SIRS: 10.2. Difference: necrosis-lactato ($p=0.012$), SRIS-HCTO y lactato ($p=0.013$, $p=0.0001$), Death-Urea, HCTO, HCO₃ y lactato ($p=0.008$, $p=0.048$, $p=0.014$, $p=0.000$). **Correlación:** PLT-Death ($p=0.031$), Urea-Death ($p=0.035$), Leucocytosis-Death ($p=0.022$), pCO₂-Death ($p=0.002$) y lactato-necrosis, SRIS-Death ($p=0.005$, $p=0.0001$ y $p=0.002$).

Conclusions: The most significant variables predicted creates a scale **DISEP** having a sensitivity of 90% and specificity of 80% with PPV of 69% and NVP of 94%. Taking court in > 7 points. Obtaining a practical scale for your application predicts. Applicable at any time in the first 48 hours and with element that are sustainable in a hospital

Key words: pancreatitis, scale, complications.

* Residente del cuarto año de Medicina Interna. Hospital General Ticomán. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Xoco. Secretaría de Salud del Distrito Federal.

*** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General de la Comunidad Europea de Iztapalapa.

Correspondencia. Dra. Liliana Sánchez Vargas. Calle Texcoco, número 101, colonia Pantitlán, México 08100 DF. Correo electrónico: orisala@hotmail.com

Recibido: 5 de noviembre 2011. Aceptado: enero 2012

Este artículo debe citarse como: Sánchez-Vargas L, Garrido-López R, Castellanos de la Cruz L, Jiménez- Saab NG, Melchor-López A, Guerrero-González J. Asociación entre las variables utilizadas en escalas de severidad y las complicaciones de la pancreatitis aguda. Med Int de México 2012;28(2):97-102.

www.nietoeditores.com.mx

Se denomina pancreatitis aguda al proceso inflamatorio reversible del páncreas, que puede afectar, por contigüidad, estructuras vecinas e, incluso, desencadenar la disfunción de órganos y sistemas distantes. La pancreatitis aguda grave incluye a todos los episodios de pancreatitis aguda que cursan con complicaciones locales o sistémicas. Los estudios clínicos recientes sugieren que alguna de estas complicaciones determina la evolución final de los pacientes. En una amplia serie retrospectiva se comprobó que la insuficiencia orgánica múltiple y las complicaciones sépticas de la pancreatitis son las que realmente se relacionan con la mortalidad de estos pacientes.^{1,2} La vigilancia estrecha de los pacientes con pancreatitis aguda ha disminuido la mortalidad gracias al diagnóstico y tratamiento, lo antes posible, de las complicaciones.³ Aproximadamente 20-30% de los pacientes con pancreatitis aguda inicia un cuadro agudo asociado con las complicaciones. El riesgo de mortalidad es de 10-30%, dependiendo de las complicaciones.^{4,5} La activación intracelular inapropiada de las enzimas pancreáticas proteolíticas induce el daño pancreático por la conversión de tripsinógeno a tripsina, que es la que activa la cascada de fosfolipasas, elastasas y otros mediadores con incremento de la migración de neutrófilos al páncreas. En consecuencia, se incrementa una amplia variedad de citocinas, como: IL-1, IL-6, IL-8, factor activador de plaquetas (PAF) así como el TNF.⁶ El 75% de los casos de pancreatitis aguda en el adulto se deben a: alcohol y coledocolitiasis, aunque existen otras causas menos frecuentes, como: traumatismos, posoperatorio, fármacos, idiopática e infecciosa.⁷

Los síntomas que hacen sospechar una pancreatitis aguda son variados; sin embargo, el dolor abdominal es el síntoma capital. Se inicia súbitamente, en el epimesogastrio y se intensifica rápidamente hasta alcanzar su acmé en minutos a una hora y que permanece de 2-3 días y que disminuye, después, progresivamente (en los casos leves). Puede quedar fijo, irradiar a uno o ambos hipocondrios e, incluso, a la espalda (dolor en cinturón transfixivo).⁸ Para efectos diagnósticos de pancreatitis aguda se acepta que un cuadro clínico es sugerente, cuando hay elevación de la amilasa mayor tres veces lo normal. Su valor diagnóstico se eleva si se mide la isoenzima pancreática cuya sensibilidad es de 92% y su especificidad de 90%. La elevación de la lipasa tiene una sensibilidad alta (85 a 100%). Existen índices, como el

de lipasa-amilasa, que cuando es mayor de 2 tiene sensibilidad y especificidad muy alta para el diagnóstico.⁹ Respecto a la gravedad de la pancreatitis, la evaluación clínica por medio de diversas escalas ha demostrado cierto valor pronóstico, sobre todo a las 48 horas del ingreso del paciente al hospital.¹³ Una desventaja de estas escalas es la demora de 48 horas desde el ingreso del paciente, que se precisa para que se tenga el máximo valor pronóstico de la evaluación clínica.¹⁴ Las complicaciones que puede haber son: insuficiencia respiratoria y renal agudas, choque, insuficiencia multiorgánica, SIRS, sepsis, coagulación intravascular diseminada, hipoglucemia, hipocalcemia, absceso y necrosis pancreática o, incluso, la muerte del paciente.

La pancreatitis aguda es una afección frecuente en el medio hospitalario. Se han utilizado escalas pronósticas para predecir el riesgo de mortalidad. Es necesario determinar las variables que orienten al tipo de complicaciones potenciales, para ofrecer mejor tratamiento o vigilancia más estrecha por medio de una escala práctica y que los elementos que la conformen estén al alcance de una unidad hospitalaria convencional. Este trabajo pretende definir cuál(es) de las variables utilizadas en las escalas de gravedad en pancreatitis tiene mayor utilidad en virtud de su asociación con complicaciones en los pacientes con pancreatitis aguda y cómo crear una escala práctica que pueda aplicarse en cualquier momento de las primeras 48 horas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio con asignación al azar, transversal, analítico y prospectivo. Se incluyó a pacientes con ingresos consecutivos al servicio de Medicina Interna con diagnóstico de pancreatitis. Los pacientes o sus familiares firmaron el consentimiento informado. Se extrajeron 10 cc de sangre que se centrifugó para obtener marcadores bioquímicos, además de gasometría arterial, TAC simple y contrastada. Se dio seguimiento a los pacientes durante 14 días en los que se anotaron las complicaciones. Después se realizó el análisis estadístico y se tomaron las variables más significativas; se creó una nueva escala para determinar complicaciones en pancreatitis.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, ingresados por diagnóstico de pancreatitis aguda leve o severa y con diagnóstico de certeza.

Los criterios de exclusión fueron: causa biliar y traumática, complicaciones relacionadas con la pancreatitis al ingreso.

Los criterios de eliminación fueron: solicitud expresa del paciente de no desear participar en el estudio y falta de datos suficientes para el análisis adecuado.

Tamaño de la muestra: $n = (2 \alpha / 2)^2 (p (1-p)) / d^2$

n = tamaño de la muestra

$2 \alpha / 2$ = valor al cuadrado del error α con una confianza de 95% asignando a α un valor = 0.05

p = prevalencia poblacional esperada para el evento reportada previamente (30%)

d = el cuadrado de la diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y error aceptable

$n = (1.96)^2 (0.3 (1-0.3)) / (0.3 - 0.13)^2$

$n = (3.8416) (.21) / (0.17)^2$

$n = 0.8067 / 0.0289$

$n = 27.9 \sim 28$

Elementos a evaluar	Referencia
Edad	≥ 55 años
Urea	≥ 20 mg/dL
Glucosa	> 200 mg/dL
Leucocitos	$> 16\,000$ mm ³
AST	> 250 U
DB	> 4 mEq/lt
HCTO	$< 45\%$
PLT	$< 250\,000$ mm ³
pCO ₂	< 35 mmHg
HCO ₃	< 18 mmHg
Lactato	> 4 mEq/lt
TGC	> 300 mg/dL
Amilasa	> 85 U
Lipasa	> 140 U
pH	> 7.40 $7.39-7.29$ < 7.28

Complicaciones

Insuficiencia renal aguda
Insuficiencia respiratoria
Estado de choque
Acidosis metabólica
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
Edema
Colección líquida
Absceso pancreático
Necrosis pancreática
Muerte del paciente

Posterior al análisis se propone una escala con las variables más significativas para predecir complicaciones en pancreatitis aguda calculándose su sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para determinar si ésta es útil y mejora la predicción de complicaciones.

Análisis estadístico

Se realizó con el programa estadístico SPSS. La razón de momios se calculó tomando en cuenta el índice de confianza de 95%, t de Student y correlación de Pearson. Se consideró significativa una $p = \leq 0.05$

RESULTADOS

Al azar y consecutivamente se estudiaron 73 pacientes, de los que se excluyeron 43 (40 de ellos por falta de datos al ingreso o a las 48 h y uno por alta voluntaria). En cuanto a las características de la población (Cuadro 1) se ingresaron al estudio 25 mujeres y 5 hombres con causa predominante de pancreatitis, ingestión de alcohol e hipertrigliceridemia. Diez pacientes tuvieron comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Se registraron los datos de laboratorio a su ingreso y a las 48 horas, incluida la tomografía de abdomen y se les dio seguimiento durante 14 días posteriores a su ingreso para identificar complicaciones, como: insuficiencia renal aguda y respiratoria, acidosis metabólica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y muerte; se identificaron por tomografía contrastada de abdomen: edema, colecciones y necrosis de páncreas, que son las variables dependientes.

Veintitres pacientes tuvieron insuficiencia renal aguda (76%), acidosis metabólica 26 (86.6%), necrosis de páncreas 9 (30%), SIRS 11 (36.6%) y 4 pacientes fallecieron

Cuadro 1. Características generales de la población

Característica	n
Diabetes mellitus	10
Hipertensión arterial sistémica	6
Diabetes e hipertensión arterial sistémica	4
Alcohol	21
Hipertrigliceridemia	9
Menores de 54 años	25
Más o menos mayores de 55 años	5
Mujeres	5
Hombres	25

(13.3%) (Cuadro 2). Como resultados destacados está la significación en: diabetes mellitus e insuficiencia renal aguda, razón de momios de 6.0, Hcto e insuficiencia renal aguda, con razón de momios 2.77, Hcto y SIRS OR 1.78, HCTO y muerte OR 1.19, PLT y acidosis metabólica OR de 1.61, PLT y edema OR 1.81, PLT y necrosis 1.45, PLT y SIRS OR 2.90, DB y necrosis OR 1.52, lactato y necrosis OR 7.5, lactato y SIRS 10.2, alcohol y SIRS OR 2.80, alcohol y necrosis OR 2.91 (Cuadro 3).

Cuadro 2. Complicaciones

Complicación	n	Porcentaje
Insuficiencia renal aguda	23	76%
Insuficiencia respiratoria	4	13%
Acidosis metabólica	26	86%
Edema	17	56%
Colección	4	13%
Necrosis	9	30%
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	11	36%
Muerte	4	13%

Al determinar si existe diferencia en los resultados por medio de t de Student se encuentra significancia especialmente en IRA cuando se analiza con HCTO y lactato ($p=0.006$, $p=0.019$, respectivamente), insuficiencia respiratoria con HCO_3 , urea y lactato ($p=0.009$, $p=0.002$ y $p=0.009$, respectivamente), necrosis con lactato ($p=0.012$), SIRS con HCTO y lactato ($p=0.013$, $p=0.0001$, respectivamente), muerte con urea, Hcto, HCO_3 y lactato ($p=0.008$, $p=0.048$, $p=0.014$ y $p=0.0001$, respectivamente) (Cuadro 4).

Al realizar la correlación entre las variables se determina que existe una relación entre $\text{PLT} < 250,000 \text{ mm}^3$ y muerte ($p=0.031$), urea $>20 \text{ mg/dL}$ y muerte ($p=0.035$), hipertrigliceridemia con necrosis ($p=0.039$), leucocitosis y muerte ($p=0.022$), pCO_2 y muerte ($p=0.002$) y lactato con necrosis, SIRS y muerte ($p=0.005$, $p=0.0001$ y $p=0.002$, respectivamente) (Cuadro 5).

Se utiliza correlación de Pearson para determinar correlación entre las variables tomando solo como significativo las que tienen una $p \leq 0.05$.

Con los resultados obtenidos se crea la siguiente escala para predecir complicaciones:

Escala DISEP

Puntaje

Lactato $> 4 \text{ mEq/L}$	2
Hcto $<45\%$	2
$\text{PLT} < 250,000 \text{ mm}^3$	2
Urea $> 20 \text{ mg/dL}$	1
$\text{HCO}_3 < 18 \text{ mmHg}$	1
Leucocitos $> 16000 \text{ mm}^3$	1
Glucosa $>200 \text{ mg/dL}$	1
$\text{pCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$	1

Leve 0-6

Grave 7-11

Se calcula la sensibilidad 90%

Se calcula especificidad 80%

Valor predictivo positivo (VPP) 70%

Valor predictivo negativo (VPN) 94%

DISCUSIÓN

Las complicaciones de la pancreatitis aguda deben identificarse con la mayor oportunidad y de la forma más simple posible en beneficio del paciente, tomando en cuenta la mínima cantidad de elementos paraclínicos bioquímicos o de imagen que, mientras más sencillos sean de obtener y la relación costo-beneficio sea solventada prácticamente en toda las sedes hospitalarias, permitirá establecer temprana y oportunamente la potencial aparición de complicaciones e influir directamente en el curso de la morbilidad y mortalidad.

De acuerdo con el análisis, las variables asociadas con las complicaciones en pancreatitis aguda son: lactato, hematócrito, urea, PLT, HCO_3 , leucocitosis, glucosa y pCO_2 . En el cálculo de razón de momios se marca el índice de confianza para definir si realmente son significativas, tomándose sólo en cuenta las variables que no sean factor de riesgo y protector a la vez. En muchos de los resultados de este apartado se encontró un índice de confianza muy amplio debido al tamaño de la muestra.

Al realizar el cálculo con t de Student y correlación de Pearson se encontraron variables significativas en por lo menos dos de los análisis, como por ejemplo hematócrito, urea, PLT, lactato HCO_3 , etc., para permitir definir la coherencia en los resultados.

Estas variables son de fácil acceso en una unidad hospitalaria. La escala que se propone tiene una sensibilidad de 90% y especificidad de 80% con VPP de 70% y VPN de 94%, que son significativos.

Cuadro 3. Análisis univariado que define el riesgo de complicaciones

Complicación	Razón de momios	Índice de confianza (95%)
DM*IRA	6.0	1.003-35.908
UREA*MUERTE	1.19	1.003-1.413
ALCOHOL*COLECCIÓN	1.23	1.004-1.523
ALCOHOL*NECROSIS	2.91	1.013-8.452
ALCOHOL*SIRS	2.80	1.146-6.844
HCTO*IRA	2.77	1.647-4.685
HCTO*INSUFRESP	1.19	1.003-1.413
HCTO*COLECCIÓN	1.19	1.003-1.413
HCTO*SIRS	1.78	1.262-2.528
HCTO*MUERTE	1.19	1.003-1.413
PLT*IRA	1.93	1.360-2.784
PLT*INSUFRESP	1.16	1.003-1.342
PLT*ACIDOMETAB	1.61	1.212-2.141
PLT*COLECCIÓN	1.16	1.003-1.342
PLT*EDEMA	1.81	1.306-2.516
PLT*NECROSIS	1.45	1.136-1.851
PLT*SIRS	2.90	1.756-4.789
PLT*MUERTE	1.16	1.003-1.342
PCO2*INSUFRES	1.16	1.003-1.357
PCO2*NECROSIS	1.47	1.142-1.902
HCO3*INSUFRESP	1.23	1.004-1.520
HCO3*ACIDMETAB	6.40	1.156-35.437
HCO3*MUERTE	1.23	1.004-1.520
EB*INSUFRESP	1.18	1.003-1.392
DB*NECROSIS	1.52	1.156-2.023
DB*MUERTE	1.18	1.003-1.392
LACTATO*INSUFRESP	12.6	1.072-148.12
LACTATO*NECROSIS	7.50	1.246-45.153
LACTATO*SIRS	10.2	1.548-67.217
LACTATO*MUERTE	1.19	1.003-1.342

*Se expresa RM (razón de momios u OR)

**IC de 95% solo se toman en cuenta los resultados que no pasan por la unidad

Cuadro 4. Variables que muestran diferencia significativa

Complicación	Variable	T de Student *
Insuficiencia renal aguda	Urea	.049
	Hematócrito	.006
	HCO ₃	.027
	Lactato	.019
Insuficiencia respiratoria	Urea	.002
	Amilasa	.012
	Hematócrito	.009
	PLT	.036
	HCO ₃	.016
Acidosis metabólica	Lactato	.009
	Lactato	.003
Edema	Lactato	.004
	Lipasa	.044
	Hematócrito	.026
	DB	.010
Colección	Lipasa	.010
Necrosis	TGC	.039
	HCO ₃	.049
	Lactato	.012
SIRS	Hematócrito	.013
	Lactato	.0001
Muerte	Urea	.008
	Hematócrito	.048
	PLT	.031
	Leucocitosis	.022
	PCO ₂	.025
	HCO ₃	.014
Choque	Lactato	.0001
	Hematócrito	.0001
	HCO ₃	.0001
	Lactato	.018

*Se determina por medio de t de Student. Significativo con una p ≤ 0.05

Se propone un punto de corte para determinar si es un cuadro de pancreatitis aguda leve o aguda grave. Este punto de corte es ≥ 7 y se obtiene mediante la suma de elementos de la escala presentados en el paciente. Esta escala puede utilizarse desde el ingreso del paciente hasta las primeras 48 horas de estancia intrahospitalaria. No se incluye lipasa y amilasa en los criterios de severidad porque el propósito no es diagnosticar pancreatitis porque todos los pacientes tienen diagnóstico de certeza para po-

der ingresar al estudio, sino complicaciones de la misma, como: necrosis, SIRS y muerte.

CONCLUSIONES

Las variables asociadas significativamente con complicaciones como necrosis, SIRS y muerte en pancreatitis aguda son: lactato mayor de 4 mEq/L, hematócrito menor de 45%, PLT menor de 250,000 mm³, urea mayor de 20

Cuadro 5. Correlación entre las variables

<i>Variables</i>		<i>Pearson (r)</i>	<i>p</i>
PLT	Muerte	.394	.031
	Choque	.442	.014
Urea	Insuficiencia respiratoria	.404	.027
	Insuficiencia renal aguda	.382	.037
	Muerte	.386	.035
TGC	Necrosis	.379	.039
	Choque	.454	.012
Lipasa	Edema	.409	.025
	Colección	.462	.010
Leucocitosis	Muerte	.417	.022
Hematócrito	Insuficiencia respiratoria	.469	.009
	Insuficiencia renal aguda	.491	.006
	Edema	.419	.021
	Síndrome de insuficiencia respiratoria sistémica	.447	.013
	Muerte	.516	.003
	Choque	.590	.001
pCO ₂	Muerte	.544	.002
HCO ₃	Insuficiencia respiratoria	.436	.016
	Insuficiencia respiratoria aguda	.403	.027
	Necrosis	.407	.026
	Muerte	.442	.006
	Choque	.489	.006
DB	Edema	.507	.004
Lactato	Insuficiencia respiratoria	.491	.006
	Acidosis metabólica	.503	.005
	Insuficiencia renal aguda	.421	.021
	Edema	.555	.001
	Necrosis	.502	.005
	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	.640	.0001
	Muerte	.546	.002
	Choque	.430	.018

mg/dL, HCO₃ menor de 18 mmHg, leucocitos superiores a 16,000 mm³, glucosa mayor de 200 mg/dL, pCO₂ menor

de 35 mmHg. Estos elementos se reúnen para crear una escala pronóstica de pancreatitis en cuanto a necrosis y mortalidad, con un punto de corte de más o menos mayor de 7 con una sensibilidad de 90% y especificidad de 80% con VPP de 70% y VPN de 94%. Se obtuvo una escala pronóstica DISEP práctica para su aplicación en cualquier momento de las primeras 48 h y con elementos sustentables en una unidad hospitalaria.

REFERENCIAS

1. Bradley EL III. A clinical based system for acute pancreatitis: summary of the international symposium on acute pancreatitis. Atlanta, Ga September II though 13 1992. Arc Sourg 1993;128:586-590.
2. Copañy L, Saez J, Martínez, et al. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. Pancreatolgy 2003;3:144-148.
3. Goldcare MJ, Roberts SE. Hospital admission for acute pancreatitis en an English population, 1963-98: database study in incidence and mortality. BJM 2004;328:1466-1469.
4. Ibrahim A, Al Mofleh. Severe acute pancreatitis: Pathogenic aspects and prognostic factors. World Journal of Gastroenterology 2008;14(5):675-684.
5. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut 2005;54.
6. Pooran N, Indaram A, Singh P, Banck S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. Gastroenterology 2003;37:263-266.
7. Sánchez-Roa M. Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica 2004;1(1).
8. Beger HG, Rau B, Mayer J, Palle U. Natural course of acute pancreatitis. World J Surgery 1997; 21(5):130-135.
9. Chari ST. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. UpToDate april 2002.
10. Sempere L, de Madaria E, y col. Valor pronóstico del índice clínico en la gravedad de pancreatitis aguda. Gastroenterol Hepatol 2004;27:134.
11. Confield AP, Wiliamson RNC, McMahon MJ, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. Lancet 1985;ii:403-407.

Validación de la escala CIWA en pacientes mexicanos con síndrome de supresión alcohólica

Kenia Hernández Andraca,* Germán Vargas Ayala,** Fidel Cerda Téllez,*** Alberto Melchor López,***
Saúl Huerta Ramírez,**** César Iván Elizalde Barrera****

RESUMEN

Antecedentes: los síntomas del síndrome de abstinencia de alcohol pueden cuantificarse y se recibe tratamiento cuando los síntomas exceden un umbral de severidad. El instrumento más utilizado para medir la severidad de este síndrome es la escala Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA Shaw y colaboradores 1981), modificada en 1989 (CIWA-Ar).

Objetivo: validar la escala CIWA, en español, en pacientes mexicanos con síndrome de supresión alcohólica.

Pacientes y método: estudio transversal, analítico efectuado en sujetos mexicanos con diagnóstico de síndrome de abstinencia al alcohol. La escala CIWA-Ar fue traducida del inglés al castellano y se estudió con análisis de confiabilidad y validez del instrumento de medición de la severidad del síndrome de abstinencia de alcohol.

Resultados: se aplicó la escala CIWA-Ar en español a 71 sujetos con síndrome de abstinencia de alcohol. El índice de consistencia interna del instrumento fue de 0.894. Al correlacionar cada ítem con el total del instrumento se encontraron índices con baja correlación en dos ítems: 1) cefalea $r = 0.091$ y 2) náusea-vómito $r = 0.271$, con un nuevo valor de confiabilidad de la escala si se eliminan estos ítems de 0.912 y 0.905, respectivamente, por lo que se sugiere que se podrían eliminar. La confiabilidad test-retest (ρ) fue de 0.843; en el análisis de correlación de Pearson los resultados fueron: $r^2 = 0.835$ y una $r = 0.9140$.

Conclusión: la escala CIWA-Ar en castellano es un instrumento de medición confiable y con validez para determinar la severidad del síndrome de abstinencia de alcohol en población mexicana.

Palabras clave: escala CIWA-Ar en castellano, severidad del síndrome de abstinencia de alcohol, validez y confiabilidad.

ABSTRACT

Background: The symptoms of alcohol withdrawal can be quantified and treated only when symptoms exceed a threshold of severity. The instrument used to measure the severity of this syndrome is the scale: Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA Shaw et al 1981), amended in 1989 to: CIWA-Ar, this scale has been shown effective in determining the severity.

Objective: Validate CIWA scale, in Spanish, Mexican patients with deletion syndrome alcoholic.

Materials and methods: Cross-sectional survey in Mexican subjects with a diagnosis of alcohol withdrawal syndrome. CIWA-Ar scale was translated from English to Castilian and studied analysis of reliability and validity of the instrument for measuring the severity of alcohol withdrawal syndrome.

Results: 71 subjects with alcohol withdrawal to that applied to CIWA-Ar scale in Spanish. The index of internal consistency of the instrument was 0.894; by correlating each item with the total instrument, we find low correlation indexes 2 items: 1) Headache $r = 0.091$ and 2) Nausea, vomiting, $r = 0.271$, with a new value of reliability of the scale if these items are removed 0.912 and 0.905 respectively, it is suggested that could be eliminated. Re-test reliability test: $\rho = 0.843$, The Pearson correlation analysis results were: $r^2 = 0.835$ and $r = 0.9140$.

Conclusion: The CIWA-Ar scale in Spanish, is a reliable and valid measuring instrument to determine the severity of alcohol withdrawal syndrome in Mexican population.

Key words: CIWA-Ar scale in Spanish, severity of alcohol withdrawal syndrome, validity and reliability

* Residente del cuarto año de Medicina Interna. Hospital General Ticomán.

** Jefe de servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán.

*** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Xoco.

**** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán. México, DF

kenheran@hotmail.com

Recibido: 27 de noviembre 2011. Aceptado: enero 2012

Este artículo debe citarse como: Hernández-Andraca K, Vargas-Ayala G, Cerda-Téllez F, Melchor-López A, Huerta-Ramírez S, Elizalde-Barrera CI. Validación de la escala CIWA en pacientes mexicanos con síndrome de supresión de alcohol. Med Int Mex 2012;28(2):103-111.

www.nietoeditores.com.mx

Correspondencia: Dra. Kenia Hernández Andraca. Tollan 100 departamento 2, colonia La Raza. México 02990 DF. Correo electrónico:

El alcohol es la sustancia psicoactiva más consumida en México. La ingestión de esta sustancia tiene consecuencias adversas para la salud: alcoholismo, daño hepático, algunos cánceres, etc.¹

El síndrome de abstinencia de alcohol lo padecen individuos con consumo crónico de esta sustancia que lo disminuyen o lo suspenden por completo en forma brusca.^{1,2,4}

El DSM-IV incluye este cuadro en el apartado de trastornos inducidos por sustancias, que lo define con base en tres criterios:

- 1) Un síndrome específico de una sustancia debido al cese o reducción de su consumo prolongado y en grandes cantidades.
- 2) El síndrome específico de la sustancia causa un cuadro clínico específico, deterioro de la actividad laboral y social o en otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- 3) Los síntomas no se deben a otra enfermedad orgánica y no se explican por otro trastorno mental.^{2-6,21,23}

La historia clínica y el examen físico establecen el diagnóstico. Los datos importantes en la historia clínica incluyen:

- a) Cantidad ingerida de alcohol, duración de su consumo, tiempo de abstinencia, antecedentes de síndrome de abstinencia de alcohol, condiciones psiquiátricas y abuso de otras drogas.
- b) Los síntomas y signos de abstinencia pueden agruparse en tres categorías: hiperexcitabilidad del sistema nervioso central, hiperexcitabilidad del sistema nervioso autónomo y alteraciones cognitivas.^{2,3,7,10,21,22,23}

Los síntomas del síndrome de abstinencia de alcohol pueden cuantificarse y con base en ello el paciente recibirá tratamiento sólo cuando los síntomas exceden el umbral de severidad. Este método es tan eficaz como la terapia de dosis fija; además, se requiere menos medicación. Las benzodiazepinas son el tratamiento de elección.^{1,2,5,7,8,9,11,12,14}

Se han diseñado varias escalas clínicas para valorar la severidad del síndrome de abstinencia alcohólica.^{6,15,16,19,20} El instrumento más utilizado para medir la severidad de este síndrome y facilitar el tratamiento según los

síntomas es la Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA Shaw y colaboradores 1981), modificada en 1989 (The Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar) que ha demostrado ser eficaz para determinar qué pacientes requieren tratamiento farmacológico activo. Este instrumento de medición clasifica los grados de severidad del síndrome en una escala de puntos y establece un plan de tratamiento con base en la puntuación total obtenida. Se considera abstinencia leve cuando la puntuación es de 8, moderada si está entre 8 y 15 y severa si es superior a 15. Se sugiere iniciar tratamiento cuando la puntuación es mayor de 10.^{1,2,5,9,13,14,16,17,19,20,21}

Esta escala, validada en inglés, que es su idioma original, se ha estudiado y utilizado por muchos grupos en diferentes centros clínicos (hospitales y clínicas de desintoxicación) en pacientes sin complicaciones; debido a la facilidad de su uso se ha utilizado en otros grupos de pacientes no representados en el estudio de validación inicial. Sin embargo, esto plantea algunos problemas para utilizar adecuadamente la escala CIWA-Ar porque los pacientes deben tener un historial de días de consumo de alcohol y ser capaces de comunicarse. Un estudio reciente informó que 48% de sus pacientes no cumplía estos dos criterios, como resultado un alto porcentaje de pacientes recibieron tratamiento innecesario. Otro problema es que está escrita en inglés, por eso se recomienda la utilización de instrumentos con propiedades psicométricas reconocidas y que hayan sido adaptados y validados en el idioma de la población a estudiar.^{13,15,21,23,24,25}

El aprendizaje y capacitación en su utilización por parte de personal sanitario calificado no es un proceso complejo. El hecho de que su ventaja resida en la posibilidad de dirigir el tratamiento según la gravedad de los síntomas obliga a utilizar la escala CIWA-Ar varias veces al día, incluso cada hora en pacientes con abstinencia moderada-severa. Esto puede restringir su aplicación a la práctica clínica diaria en hospitales con poco personal médico.

Planteamiento del problema

El alcoholismo es una enfermedad que afecta a toda la sociedad sin distinción de raza ni condición social. Existen investigaciones que reportan los problemas de salud relacionados con la ingestión de alcohol; cuando se producen cuadros agudos como el síndrome de abstinencia

ESCALA DE VALORACIÓN DE SEVERIDAD DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA AL ALCOHOL

Paciente _____
 Edad: _____
 Fecha _____ Hora: _____ hrs.
 Pulso o FC: _____ TA: _____

NÁUSEA Y VÓMITO: Preguntar ¿Se siente enfermo del estómago? ¿Ha vomitado? Observación:

- 0 No náusea y no vómito.
- 1 Náusea leve, no vómito.
- 2
- 3
- 4 Náusea intermitente con arcadas, no vómito.
- 5
- 6
- 7 Náusea constante, arcadas frecuentes y vómito.

TEMBLOR: pedir al paciente que extienda los brazos y separe los dedos. Observación:

- 0 Sin temblor.
- 1 No visible pero puede sentirse al tocar las yemas de los dedos.
- 2
- 3
- 4 Moderado, con los brazos extendidos.
- 5
- 6
- 7 Severo aun con los brazos no extendidos.

SUDORACIÓN PAROXÍSTICA

Observación:

- 0 Sudoración no visible
- 1 Sudoración apenas perceptible, palmas húmedas
- 2
- 3
- 4 Gotas de sudor en la frente.
- 5
- 6
- 7 Empapado de sudor.

ANSIEDAD: Pregunte: ¿Se siente nervioso? Observación:

- 0 Sin ansiedad.
- 1 Ansiedad leve.
- 2
- 3
- 4 Ansiedad moderada o en vigilancia así se infiere la ansiedad.
- 5
- 6
- 7 Equivalente a estado de pánico agudo como se ve en el delirium severo o en reacciones esquizofrénicas agudas.

de alcohol se necesita, incluso, valorar la hospitalización para el adecuado tratamiento y evitar complicaciones graves e, incluso, la muerte. Este problema de salud seguirá presentándose con frecuencia en los servicios médicos.

En nuestro caso, el servicio de Medicina Interna de los hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Por esta razón los autores consideramos que es necesario tener un conocimiento exacto y pautas claras de abordaje para el diagnóstico y tratamiento. Por esto anhelamos que la escala CIWA-Ar al validarse en español para población mexicana se utilice como una escala de medición de severidad por el personal a cargo de los servicios de salud que atiendan a estos pacientes. Esto se traducirá en la atención homogénea de tratamiento por parte del personal de salud, mediante el establecimiento de medidas de eficacia y seguridad para el paciente y su familia.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio transversal y analítico efectuado en 71 pacientes. La muestra se seleccionó al azar entre la población de estudio. Éste se condujo en el Hospital General Xoco y Hospital General Ticomán entre enero de 2010 y julio de 2011. Los criterios de inclusión fueron: sujetos con diagnóstico de síndrome de abstinencia de alcohol, mayores de 18 años de edad, excepto pacientes con antecedente de TCE, intoxicación por metanol u otras drogas (cocaína, cannabis etc.) o enfermedad psiquiátrica previa.

Para el desarrollo de la investigación:

- Se seleccionó el mejor instrumento de medición para determinar la severidad del síndrome de abstinencia de alcohol: la escala CIWA-Ar en inglés.
- Se tradujo el instrumento del idioma inglés al español y, posteriormente, del español al inglés. El autor principal realizó la primera traducción del inglés al español, posteriormente se hizo la traducción del español al inglés. Esta traducción la efectuó un traductor bilingüe sin conocimientos médicos. Las diferentes traducciones las analizó un comité de revisión (investigadores participantes) quienes propusieron mejoras y cambio en los ítems. Ese ajuste se hizo teniendo en cuenta la definición conceptual, hasta conseguir preguntas adecuadamente formuladas para el grupo de pacientes en estudio. La presentación del formato se determinó para la escala CIWA-Ar en castellano. (Anexo 1)
- Se realizó una prueba piloto (con el instrumento traducido al español) en 15 sujetos (n=5 residentes de Medicina interna, n=5 residentes de Urgencias, n=5 pacientes con síndrome de abstinencia de al-

cohol con severidad leve) que cumplieron con los criterios de selección. El propósito fue valorar la comprensión de los ítems, la ambigüedad de estos, frecuencia de respuesta, intervalo de respuesta, utilidad de la escala a través del tiempo para revalorar el instrumento, necesidad de capacitación y facilidad de calificación.

- La validez de apariencia de este estudio piloto se determinó por el criterio del comité de revisión, a quienes se proporcionó la propuesta teórica y las definiciones operacionales. Para la aceptación de los ítems se consideró el 90% de acuerdo entre los participantes y el comité de revisión. Mediante este proceso se realizaron cambios de palabras para mayor comprensión de los rubros, evitar ambigüedad y restricción de rango de respuesta, estuvieron de acuerdo en los cambios en 100%, lo que resultó en la escala CIWA-Ar en castellano (Anexo 1).
- Se aplicó el instrumento de medición: la escala CIWA-Ar en castellano, en el tamaño de muestra obtenida; $n = 71$ hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de síndrome de abstinencia de alcohol.
- Cada paciente tuvo dos mediciones con la escala CIWA-Ar en castellano, definido como medición inicial y segunda medición para análisis estadísticos como: test-retest, análisis de varianzas de medidas repetidas y coeficiente de correlación de Pearson. Con el fin de que los cambios de medición de la escala, cuando se aplica en diferente momento y determinar si permanece estable ante la condición que se mide, manteniendo un resultado similar y cómo se relacionan estas mediciones para medir el fenómeno estudiado.

Plan de análisis estadístico

Se calcularon frecuencias absolutas del grado de severidad del síndrome de abstinencia al alcohol entre las dos mediciones. En el análisis de confiabilidad se evaluó la consistencia interna mediante el estadístico alfa de Cronbach. Para calcular el coeficiente de correlación intra-clase se utilizó un análisis de varianza de mediciones repetidas para medir la confiabilidad test-retest. Otros métodos estadísticos utilizados fueron: correlación de Pearson, prueba t para muestras relacionadas. Se consideró

significación estadística cuando la $p \leq 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 19.

Al inicio, los familiares firmaron el consentimiento informado y cuando el paciente estuvo en condiciones lo confirmó.

RESULTADOS

De 71 pacientes con síndrome de abstinencia al alcohol evaluados con la escala CIWA-Ar en castellano hubo una media de edad de 42.42 ± 8.3 años y sólo una mujer formó parte del estudio (1.41%) (Figuras 1 y 2). En el análisis de reproducibilidad se clasificaron, inicialmente, 18 pacientes en forma leve (25.35%), 13 en moderada (18.31%) y 40 en severa (56.33%), con una media de 2.31 ± 0.855 ; y en la segunda evaluación 13 pacientes en leve (18.31%), 16 en moderada (22.53%) y 42 en severa (59.15), con una media de 2.41 ± 0.785 , respectivamente. (Figuras 3 y 4).

En el análisis de confiabilidad se mostró un alfa de Cronbach de 0.894.

Al correlacionar cada ítem con el total del instrumento se encontraron dos ítems que no eran significativos: 1) náusea-vómito $r = 0.271$; 2) cefalea $r = 0.091$ (Cuadro 1). Este resultado fue consistente en uno de los ítems en el análisis de reproducibilidad, (Cuadro 2) cefalea $r = 0.143$, con un nuevo valor de confiabilidad si se elimina este elemento, alfa de Cronbach 0.912 y 0.905, respectivamente. Esto da ítems con mediciones no significativas para evaluar la gravedad del síndrome de abstinencia de alcohol por lo que pueden eliminarse.

Se aplicó una prueba de Spearman para correlaciones entre los puntajes de ambas mediciones y se tuvo un valor de Rho de 0.886 ($p = 0.001$).

También se calculó la confiabilidad test-retest mediante el modelo de análisis de varianza de medidas repetidas con un $pI = 0.843$.

En el Cuadro 3 están los resultados de una prueba t para muestras relacionadas. Este análisis se realizó para conocer los cambios antes y después de la aplicación de la escala CIWA-Ar en castellano. En todos los ítems sólo se encontraron diferencias significativas entre sus medias en el ítem náusea-vómito, con una $t_{(70)} = -2.333$; $p < 0.023$; con una media de 0.85.

Para medir el grado de relación entre las dos mediciones de la escala CIWA-Ar se hizo análisis de correlación

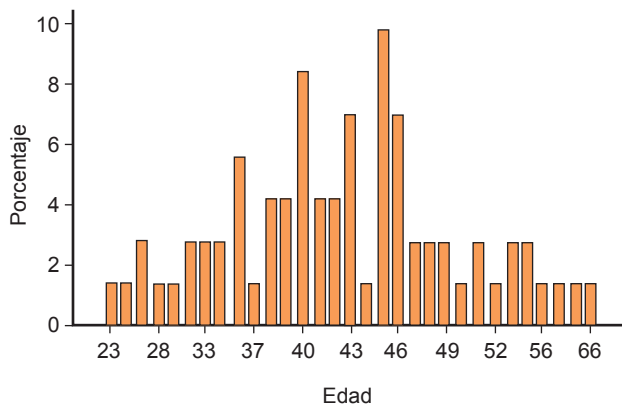


Figura 1. Edad de los sujetos.

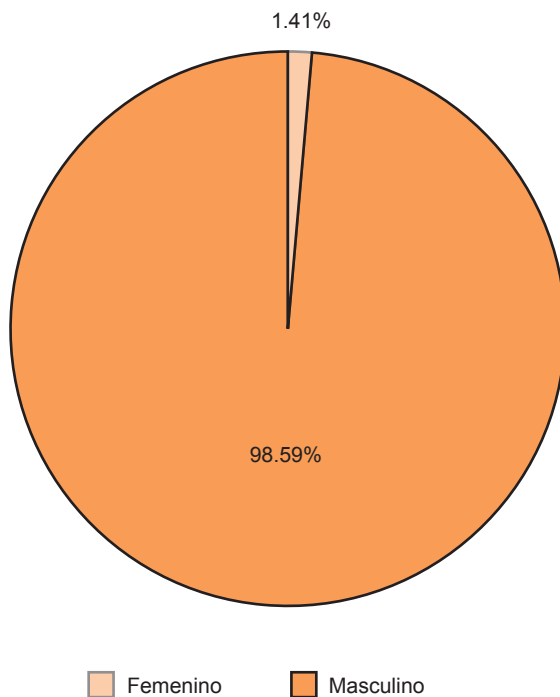


Figura 2. Género del encuestado.

de Pearson y los resultados fueron: $r^2 = 0.835$ y una $r = 0.9140$ (Figura 5).

DISCUSIÓN

Este estudio epidemiológico está relacionado con la validación de escalas, en este caso una escala de severidad del síndrome de abstinencia de alcohol (escala CIWA-Ar traducida al español). La medición de salud de un sujeto

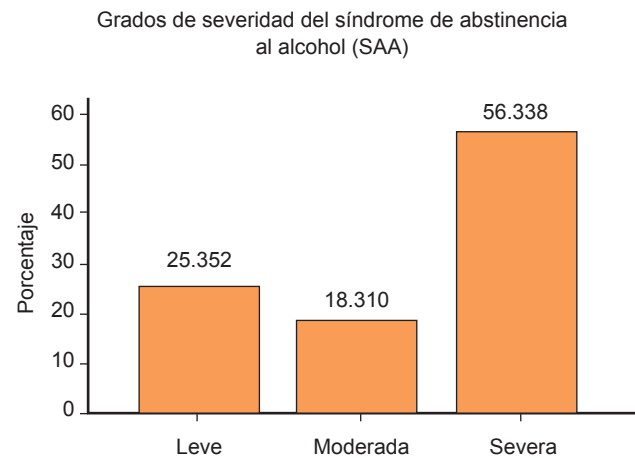


Figura 3. Representación esquemática de la clasificación inicial del grado de severidad del SAA con la escala CIWA-Ar en castellano.

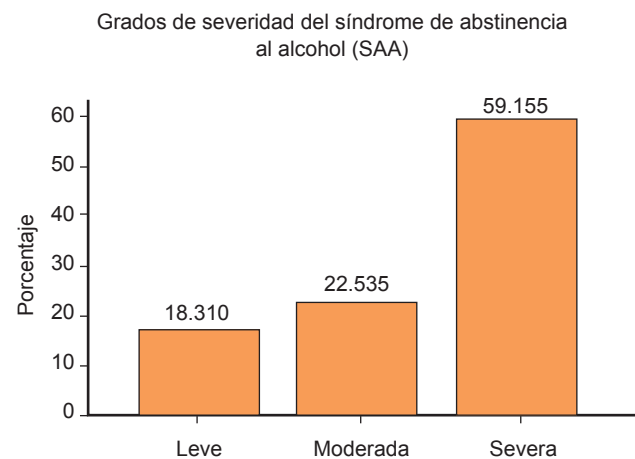


Figura 4. Representación esquemática de la segunda evaluación del grado de severidad del SAA con la escala CIWA-Ar en castellano.

en estudio puede hacerse a través de indicadores en los que un investigador hace una apreciación, convirtiéndolos en instrumentos de medición en los que deben realizarse pruebas de exactitud y confiabilidad. En este estudio, mediante los datos obtenidos de la aplicación de la escala a validar, se realizaron métodos estadísticos de confiabilidad y validez; los resultados fueron indicadores de que la escala CIWA-Ar en español puede considerarse un instrumento de medición fiable y con validez para evaluar la severidad del síndrome de abstinencia de alcohol en población mexicana. El tiempo de aplicación del instrumento fue de 5 a 8 minutos y fue fácil de calificar. El tiempo

Cuadro 1. Se relacionó cada ítem con el total del instrumento, resultando dos ítems con baja correlación: 1) náusea-vómito y 2) cefalea con aumento de la confiabilidad del instrumento si se elimina el elemento.

	<i>Validez de los ítems</i>			
	<i>Media de la escala si se elimina el elemento</i>	<i>Varianza de la escala si se elimina el elemento</i>	<i>Correlación ítems-test</i>	<i>Alfa de Cronbach si se elimina el elemento</i>
1 Náusea-vómito	18,94	158,140	0,271	0,905
2 Temblor	16,08	124,021	0,830	0,871
3 Sudoración	17,32	128,508	0,735	0,879
4 Ansiedad	17,80	129,989	0,722	0,880
5 Alteraciones táctiles	18,86	154,008	0,403	0,898
6 Alteraciones auditivas	18,20	131,446	0,876	0,870
7 Alteraciones visuales	17,87	126,369	0,880	0,867
8 Cefalea	18,83	165,028	0,091	0,912
9 Agitación	16,62	122,782	0,840	0,870
10 Orientación	17,56	148,907	0,672	0,887

Cuadro 2. También se relacionó cada ítem con el total del instrumento en el análisis de repetibilidad, con una consistencia en el ítem cefalea como sugerente que se pudiera eliminar porque mejora la confiabilidad del instrumento.

	<i>Validez de los ítems</i>			
	<i>Media de la escala si se elimina el elemento</i>	<i>Varianza de la escala si se elimina el elemento</i>	<i>Correlación ítems-test</i>	<i>Alfa de Cronbach si se elimina el elemento</i>
Náusea-vómito ²	19,85	148,447	,509	,890
Temblor ²	17,25	130,449	,772	,871
Sudoración ²	18,32	132,108	,742	,874
Ansiedad ²	18,82	134,266	,759	,872
Alteraciones táctiles ²	20,06	157,940	,404	,895
Alteraciones auditivas ²	19,52	142,482	,773	,873
Alteraciones visuales ²	19,15	137,704	,838	,868
Cefalea ²	20,01	168,986	,143	,907
Agitación ²	17,69	133,417	,765	,872
Orientación ²	18,83	156,371	,627	,885

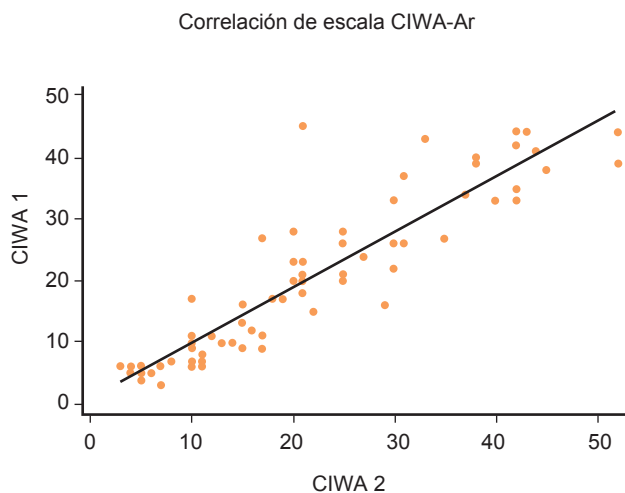
² Es la segunda evaluación para análisis de repetibilidad de la escala CIWA-Ar en castellano.

entre la primera y segunda medición fue de 15 minutos. Los pacientes representaron una muestra aleatoria de la población estudiada. Se observó mayor número de casos en el grupo de edad de 40 años. La alta frecuencia de este

padecimiento en este grupo de edad quizá se relacione con mayor tiempo de ingestión de alcohol. En cuanto al género sólo uno era femenino. Esta diferencia entre hombres y mujeres muestra mayor proporción del padecimiento en

Cuadro 3. Análisis (prueba t) para conocer los cambios antes y después de la aplicación de la escala CIWA-Ar en castellano

	Media	DS	Diferencias relacionadas de los ítems			
			IC, 95% para la diferencia		t	t
			Inferior	Superior		
Náusea-vómito – náusea-vómito	-,366	1,323	-,679	-,053	-2,333	0,023
Temblor – temblor	-,099	1,148	-,370	,173	-0,723	0,472
Sudoración – sudoración	-,268	1,287	-,572	,037	-1,752	0,084
Ansiedad – ansiedad	-,254	1,592	-,630	,123	-1,342	0,184
Táctiles – táctiles	-,070	1,313	-,381	,240	-0,452	0,653
Auditivas – auditivas	,056	1,081	-,199	,312	0,439	0,662
Visuales – visuales	,014	,886	-,196	,224	0,134	0,894
Cefalea – cefalea	-,085	,824	-,279	,110	-0,864	0,390
Agitación – agitación	-,197	1,238	-,490	,096	-1,342	0,184
Orientación – orientación	,000	,878	-,208	,208	0	1,000

**Figura 5.** Para medir el grado de correlación entre las dos mediciones de la escala CIWA-Ar se realizó el análisis de correlación de Pearson.

los hombres, porque para la muestra no hubo restricción con respecto al género a la hora de elegir a los sujetos.

La búsqueda de un punto de correlación que indicara que los ítems medían dominios diferentes del mismo fenómeno, encontró un índice de consistencia interna aceptable: $\alpha = 0.894$. Al evaluar la estabilidad del

instrumento de medición relacionada con el tiempo de aplicación, se utilizó el coeficiente de correlación intraclass, que fue de 0.843. El resultado indica que 84% de la varianza en los puntajes depende de la verdadera varianza entre los sujetos, concordancia casi perfecta de acuerdo con la escala propuesta por Landis y Koch; otorgándose una confiabilidad test-retest aceptable. Al correlacionar cada ítem con el total del instrumento para calcular la validez de cada ítem, se observó que los ítems: náusea-vómito y cefalea no fueron significativos para la medición del instrumento. Dio la sensación inicial de que podría eliminarse; con un nuevo valor de confiabilidad si se elimina este elemento de 0.912 y 0.905, respectivamente. En la segunda medición, en el ítem cefalea, con un nuevo valor de confiabilidad de la escala si se elimina este elemento de 0.907. En el análisis de correlación de Pearson se observa que los ítems están estrechamente relacionados con una tendencia lineal de manera positiva, lo que se afirma que la relación no se debió al azar. Sin embargo, existen algunas limitaciones en el estudio:

En la mayor parte de los estudios de validación de escalas se incluye, generalmente, otro instrumento que mida el mismo fenómeno a estudiar, con el propósito de asegurar la fiabilidad y validez del nuevo instrumento a validar. En nuestro estudio no comparamos con otro

instrumento de medición; sin embargo, sabiendo que existen métodos que se han tomado como validaciones sin serlo (sólo traducciones o sólo pruebas de concordancia), se decidió utilizar los métodos estadísticos de confiabilidad y validez sugeridos por organizaciones de expertos en este tema de validación. Con el propósito de respaldar que los resultados sean confiables, porque esto dará validez a las conclusiones, y quizá sea una base en la toma de decisiones clínicas que se apoyen en esta investigación.

Un aspecto positivo fue que la escala CIWA-Ar es el patrón de referencia para determinar la severidad del síndrome de abstinencia de alcohol.

En el futuro será necesario mejorar este estudio con una nueva escala CIWA-Ar en español que se propone sea con 8 o 9 ítems (dependiendo de si el investigador decide eliminar 1 o los 2 ítems con menor validez reportados en este estudio) contra la escala CIWA-Ar en español con 10 ítems para determinar la validez de una nueva escala propuesta.

CONCLUSIÓN

Los resultados indican que los ítems de menor validez y fiabilidad para la ayuda de medición del instrumento en el grado de severidad del síndrome de abstinencia de alcohol fueron el ítem cefalea y el ítem de náusea-vómito por lo que se sugiere que podrían eliminarse porque las diferencias observadas concluyen que no tienen una validez estadísticamente significativa para la ayuda en la medición de la severidad del síndrome de abstinencia de alcohol y, además al eliminarlos, incrementan la confiabilidad de la escala.

Tras los análisis realizados puede concluirse que la escala CIWA-Ar en español es un instrumento de medición confiable y con validez para determinar la severidad del síndrome de abstinencia de alcohol en población mexicana. Esto porque demostró consistencia interna y confiabilidad prueba-reprueba satisfactoria, de fácil aplicación, sin requerir adiestramiento complejo. Por todo esto es que se propone la utilización de esta escala, para su aplicación generalizada en todas las unidades hospitalarias que atiendan pacientes con síndrome de abstinencia de alcohol.

REFERENCIAS

1. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *New England J Medicine* 2003;348:1786-1795.
2. Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J. Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2004;69:1443-1450.
3. Jeffrey A. Kraut and Ira Kurtz; Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: 208-225.
4. Worby PA, Organista KC. Alcohol use and problem drinking among male Mexican and Central American immigrant laborers. *Hispanic Journal of Behavioral Sciences* 2007;29(4):413-455.
5. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TI, Gorelick DA, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. *Arch Intern Med* 2004;164:1405-1412.
6. Palmstierna T. A model for predicting alcohol withdrawal delirium. *Psychiatric Services* 2001;52:820-823.
7. Holbrook AM, et al. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999;160:675-680.
8. Fiscella K, Pless N, Meldrum S, Fiscella P. Alcohol and opiate withdrawal in US jails. *Am J Public Health* 2004;94:1522-1524.
9. Holbrook AM, Crowther R, Cheng Ch. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999;160:649-655.
10. Patkar AA, Gopalakrishnan R, Naik PC, Murray HM, et al. Changes in plasma noradrenaline and serotonin levels and craving during alcohol withdrawal. *Alcohol & Alcoholism* 2003;38(3):224-231.
11. Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J, Abraham G, et al. Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam. *Alcohol & Alcoholism* 2003;38(2):168-175.
12. Spies CD, and Hans Rommelspacher. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth Analg* 1999;88:946-954.
13. Foy A, Kay J, Taylor A. The course of alcohol withdrawal in a general hospital. *Q J Med* 1997;90:253-261.
14. Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, et al. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal. *Arch Intern Med* 2002;162:1117-1121.
15. Sullivan JT, Kathy Sykora CHB, Schneiderman J, et al. Assessment of Alcohol Withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *British Journal of Addiction* 1989;84:1353-1357.
16. Wetterling T, Weber B, Depfenhart M, Schneider B, Junghanns K. Development of a rating scale to predict the severity of alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol & Alcoholism* 2006;41(6):611-615.
17. Bostwick JM, Lapid MI. False positives on the clinical institute withdrawal assessment for alcohol-revised: is this scale appropriate for use in the medically ill? *Psychosomatics* 2004;45:3.
18. Naik PC, Lawton J, Brownell W. Comparing general practitioners and specialist alcohol services in the management of alcohol withdrawal. *Psychiatric Bulletin* 2000;24:214-215.

19. Williams D, Lewis J, McBride A. A comparison of rating scales for the alcohol- withdrawal syndrome. *Alcohol & alcoholism* 2001;36(2):104-108.
20. Wetterling T, Kanttz RD, Besters B, Fischer D, et al. A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (aws scale). *Alcohol & alcoholism* 1997;32(6):753-760.
21. Sarff MC, Gold JA. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38(9).
22. Alcohol Alert number 72 April 2007. *Alcohol Research & health* 2007;30(1).
23. Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas: Informe sobre Alcohol. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: 2007. En: Guías de recomendaciones del alcohol España.
24. Saiz PA, G-Portilla MP, Paredes, MB, Bascarán MT, Bobes J. Instrumentos de evaluación en alcoholismo. *Adicciones* 2002;14, Supl 1.
25. Management of substance abuse, process of translation and adaptation of instruments, World Health Organization, (fecha de consulta: 18 de febrero del 2011) disponible en <http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/and/adaptation/of_instruments>.

Efecto antiglicosilante de las vitaminas C y E en diabéticos *versus* placebo

Lizbeth Castellanos de la Cruz,* Liliana Sánchez Vargas,* Nazyeli J Hernández Arriaga,* Leticia Rodríguez López,** Alberto Francisco Rubio Guerra,*** Alberto Melchor López****

RESUMEN

Antecedentes: la diabetes mellitus, junto con sus complicaciones crónicas, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad; la hiperglucemia crónica es la responsable de ellas.

Objetivo: investigar si la administración de vitamina C y E como coadyuvante en el tratamiento de pacientes diabéticos disminuye las concentraciones de hemoglobina glucosilada y las cifras de tensión arterial sistólica.

Pacientes y método: estudio clínico controlado, aleatorizado, efectuado en 70 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2; 35 de ellos recibieron placebo y 35 vitamina C y E, a dosis de 2 g y 200 UI, respectivamente. Para el análisis estadístico se utilizaron: media, desviación estándar, U de Mann-Whitney y t de Student.

Resultados: la edad media para el grupo placebo fue de 55.77 años y para el grupo de vitamina C y E de 54.23 años, con diferencia estadísticamente significativa $p < 0.018$ (IC95% 0.963-10.12, $p < 0.05$). El tratamiento farmacológico más utilizado en ambos grupos fue glibenclamida y metformina. En las concentraciones de hemoglobina glucosilada hubo diferencias al término de tres meses de seguimiento, con media de 7.7% para el grupo placebo y 6.9% para el grupo de vitamina C y E con $p < 0.004$ (IC 95% 0.28-1.41, $p < 0.05$). En las variables a estudiar hubo diferencias en cifras de tensión arterial sistólica con una media de 131 y 125 mmHg para el grupo placebo y el grupo que recibió vitamina C y E, respectivamente (IC95% 0.741-10.40, $p < 0.05$).

Conclusión: la administración de vitamina C y E como coadyuvante en el tratamiento de pacientes diabéticos disminuye las concentraciones de hemoglobina glucosilada y las cifras de tensión arterial sistólica.

Palabras clave: diabetes mellitus, vitamina C y E, hemoglobina glucosilada, tensión arterial sistólica.

ABSTRACT

Background: Diabetes Mellitus with its chronic complications is a major cause of morbidity and mortality. It has come to chronic hyperglycemia as the condition responsible for the development of chronic complications.

Methods: Randomized controlled trial. We included 70 patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus. 35 patients received placebo and 35 patients were treated with vitamin C and E at a dose of 2 g and 200UI respectively. For statistical analysis we used mean, standard deviation, U-Mann-Whitney and t-Student.

Results: The mean age for the placebo group was 55.77 years and for group of vitamin C and E of 54.23 years, with statistically significant difference $p = 0.018$ (95% 0.963-10.12, $p < 0.05$). The most widely used drug treatment in both groups was the concomitant administration of glibenclamide and metformin. As for glycated hemoglobin levels the differences after of 3 month follow-up was mean 7.7% for placebo group and 6.9% for vitamin C and E with $p = 0.004$ (95% CI 0.28 - 1.41, $p < 0.05$). As for other study variables were differences in systolic blood pressure values with an mean of 131 mmHg and 125 mmHg for placebo group and group with intake of vitamin C and E, respectively (95% 0.741-10.40, $p < 0.05$).

Conclusion: The administration of vitamin C and E as adjuvant treatment of patients with diabetes reduces glycated hemoglobin levels and systolic blood pressure levels.

Keywords: diabetes mellitus, vitamin C and E, glycated hemoglobin, systolic blood pressure.

* Residente del cuarto año. Medicina Interna, Hospital General Ticomán.

** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán.

*** Jefe de Enseñanza, Hospital General Ticomán.

**** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Secretaría de Salud del Distrito Federal

electrónico: beto_liz59@hotmail.com

Recibido: 27 de noviembre 2012. Aceptado: enero 2012.

Este artículo debe citarse como: Castellanos de la Cruz L, Sánchez-Vargas L, Hernández-Arriaga NJ, Rodríguez-López L, Rubio-Guerra AF, Melchor-López A. Efecto antiglicosilante de las vitaminas C y E en diabéticos *versus* placebo. Med Int Mex 2012;28(2):112-116.

Correspondencia: Dra. Lizbeth Castellanos de la Cruz. Norte 25 núm. 64 interior 3, colonia Nueva Vallejo. México 07750, DF. Correo

www.nietoeditores.com.mx

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia debido a defectos en la secreción de insulina, de la acción de ésta o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daños a largo plazo con disfunción y daño a diferentes órganos, especialmente la vista, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos.¹

Existen dos técnicas principales para evaluar la eficacia del plan de control glucémico: automonitoreo por parte del paciente de la glucosa en sangre o capilar y las concentraciones de hemoglobina glucosilada.²

Cuando se está en tratamiento con insulina inyectable o por bomba de insulina deben medirse sus concentraciones varias veces al día. Y con mayor espaciamento cuando requieran menos inyecciones de insulina al día, o sólo se lleva tratamiento no insulínico dependiente o nutricional.

En pacientes que cumplen los objetivos del tratamiento (control glucémico estable) se recomienda medir la hemoglobina glucosilada dos veces al año y cada tres meses cuando hay cambio de éste o no se estén cumpliendo los objetivos glucémicos. El conocimiento de las cifras de hemoglobina permite tomar oportunamente decisiones de cambios del esquema terapéutico porque sus concentraciones reflejan el promedio de glucemia durante varios meses, además del importante valor predictivo de las complicaciones. La prueba de hemoglobina glucosilada debe realizarse rutinariamente en todos los pacientes diabéticos como parte de la evaluación inicial y de la atención continua.²

La reducción de las cifras de hemoglobina glucosilada menor o alrededor de 7% ha demostrado disminuir las complicaciones microvasculares y macrovasculares; por lo que este porcentaje es un objetivo en el control de los pacientes diabéticos.

La glucosilación no enzimática de las proteínas es uno de los mecanismos fundamentales en la génesis de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes mellitus y está relacionada directamente con el grado de control metabólico. Las reacciones que originan la glucosa y las proteínas resultan en cambios estructurales y funcionales, lo que a su vez se relaciona con secuelas patológicas de esta enfermedad, incluidas la formación de cataratas, neuropatía, enfermedad del tejido conjuntivo, nefropatía, enfermedad cardiovascular y envejecimiento prematuro. Esta es la razón por la que la diabetes mellitus parece ser parte de una enfermedad de modificación proteica postsíntesis.^{3, 4, 6, 7}

El aumento de las concentraciones de glucosa determina el incremento proporcional en la velocidad de la acumulación de estos compuestos (productos de la glucosilación no enzimática) que pueden ser reacciones reversibles si se consigue mantener un buen control metabólico. De lo contrario, se forman productos finales de la glucosilación avanzada con una degradación oxidativa y liberación subsiguiente de radicales libres de oxígeno, que son, también, deletéreos para la estructura y funcionalidad de las proteínas.^{3, 4, 6, 7}

Los radicales libres son átomos o moléculas que en su último orbital tienen un electrón no apareado; debido a esto son sumamente inestables y reactivas al tratar de obtener el átomo que le falta a las moléculas vecinas. Según dónde y cuánto se genere puede estabilizarse tomando el electrón que requiere de las biomoléculas próximas a él. Si esto sucede, puede afectarse la fisiología de las células al oxidar a los lípidos de membrana, a los carbohidratos, a las proteínas o al ADN, lo que sería un daño causado por el estrés oxidativo.³

Un antioxidante es la sustancia en bajas concentraciones en relación con un sustrato oxidable, que previene o retarda la oxidación del sustrato. Se dividen en dos grupos: antioxidantes primarios y secundarios. Los primeros previenen la formación de radicales libres y la captura de compuestos que propician su transformación en radicales dañinos. Entre éstos están los endógenos, como las enzimas super óxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.

Los antioxidantes secundarios actúan luego que se ha formado el radical; evitan su propagación al cederle electrones y convertirse en un radical menos reactivo y más fácil de eliminar, como ejemplo: el ácido úrico, las bilirrubinas o las vitaminas.³⁻⁷

El efecto de la hiperglucemia crónica en la diabetes mellitus es, en gran parte, el responsable de sus complicaciones. Ante esta situación se han buscado alternativas para disminuir este efecto; una de ellas son las vitaminas C y E que tienen efecto antioxidante.

PACIENTES Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, comparado con placebo. La muestra se seleccionó de los pacientes diabéticos que se atienden en el Hospital General Ticomán y Hospital General Xoco que cumplieron con los criterios

de selección: femeninos o masculinos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento con sulfonilureas o biguanidas, metabólicamente estables (sin descompensación) y que otorgaron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron: las embarazadas, con diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia renal estadio 4-5 KDOQI o insuficiencia hepática. Y no se incluyeron en casos de descompensación metabólica que requería la aplicación de insulina, enfermedades infecciosas agudas o por retiro voluntario.

El tamaño de la muestra se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 p(1-p) (r+1)$$

$$n = \frac{(d)^2}{r}$$

Donde:

$Z\alpha/2$: valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a $\alpha = 0.05$

$Z\beta$: valor crítico de la distribución normal, β equivale a 0.20

P: $(p_2 + rp_1)/(1+r)$ = promedio ponderado de p_2 y p_1

P1: individuos en el mejor tratamiento que no se recuperan

P2: proporción de individuos en el peor tratamiento que no se recuperan

r: es la razón entre el número de individuos del mejor tratamiento contra el peor

d: número de individuos con el peor

Con base en esa fórmula, la muestra del estudio fue de 35 pacientes para cada grupo. Después de determinar el número de la muestra se identificaron los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 metabólicamente estables y que estaban recibiendo tratamiento médico con sulfonilureas o biguanidas. Los pacientes que decidieron participar firmaron un consentimiento informado y se asignaron al azar para recibir placebo o vitaminas C y E a dosis de 2 g y 200 UI, respectivamente.

En el interrogatorio inicial se anotaron los aspectos demográficos, se efectuó la exploración física con toma de tensión arterial, y estudios de laboratorio de: glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, triglicéridos, colesterol, ácido úrico. Los pacientes fueron atendidos en la consulta cada mes, para toma capilar de sangre para control de glucosa. A los tres meses se repitió el mismo control del inicio del estudio. Éste fue aprobado por el comité de ética del Hospital General Xoco.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que se siguieron entre septiembre de 2010 y marzo de 2011. Recibieron vitamina C y E 35 pacientes e igual número placebo. La distribución por sexo y edad fue de 44 mujeres y 26 hombres (13 hombres y 22 mujeres para cada grupo) con edad media para el grupo placebo de 55.77 años y para el grupo de vitamina C y E de 54.23 años, con 34 años mínimo y 84 años máximo, con diferencia estadísticamente significativa $p = 0.018$ (IC95% 0.963-10.12, $p < 0.05$), (Cuadro 1, Figura 1).

Cuadro 1. Análisis poblacional

	Placebo (n=35)	Vitamina C y E (n=35)	P
Genero			
Hombres (n)	13	13	
Mujeres (n)	22	22	
Edad (años)	59.7 (± 11.1)	54.2 (± 7.8)	0.018
Glucosa (mg/dL)	194 (± 52)	193 (± 40)	0.930
HbA1c (%)	7.98 (± 1.7)	7.69 (± 0.9)	0.379
Colesterol (mg/dL)	194 (± 54)	188 (± 46)	0.611
Triglicéridos (mg/dL)	255 (± 99)	219 (± 65)	0.830
Presión arterial			
Sistólica (mmHg)	128 (± 11)	127 (± 9.4)	0.648
Diastólica (mmHg)	80 (± 8.7)	84 (± 8.8)	0.610
Ácido úrico (mg/dl)	6.1 (± 1.05)	5.6 (± 0.95)	0.068

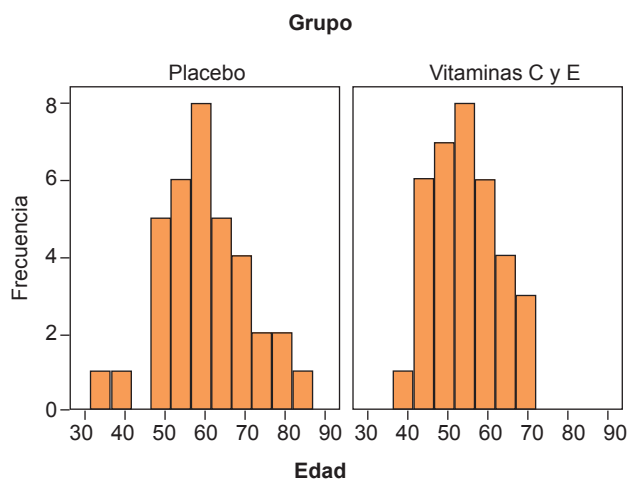


Figura 1. Distribución por edades.

En concentraciones de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos, cifras de tensión arterial y ácido úrico no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El tratamiento farmacológico más prescrito en ambos grupos fue: glibenclamida con metformina en 65% en el grupo placebo y 72% en el grupo de vitaminas C y E; el resto se trató con monoterapia con glibenclamida o metformina.

En cuanto a las variables a estudiar, a los tres meses se les aplicó la prueba T de Student o U-Mann-Whitney dependiendo de si eran paramétricas o no paramétricas. Con estas pruebas no hubo diferencias significativas en cuanto a concentraciones de glucosa en ayuno con media de glucosa de 171 mg/dL y 167 mg/dL en el grupo placebo y el grupo de vitamina C y E, respectivamente, con p 0.684 (IC95% -16.44 a 24.89, $p < 0.05$). En las concentraciones de hemoglobina glucosilada se encontraron diferencias significativas con media de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 7.7% y 6.9% en el grupo placebo y en el grupo con vitamina C y E, respectivamente con p 0.004 (IC 95% 0.28-1.41, $p < 0.05$, (Figura 2). En otras variables, como: colesterol, triglicéridos y ácido úrico no hubo diferencias estadísticamente significativas. En las cifras de tensión arterial sólo hubo diferencias en la presión sistólica con una

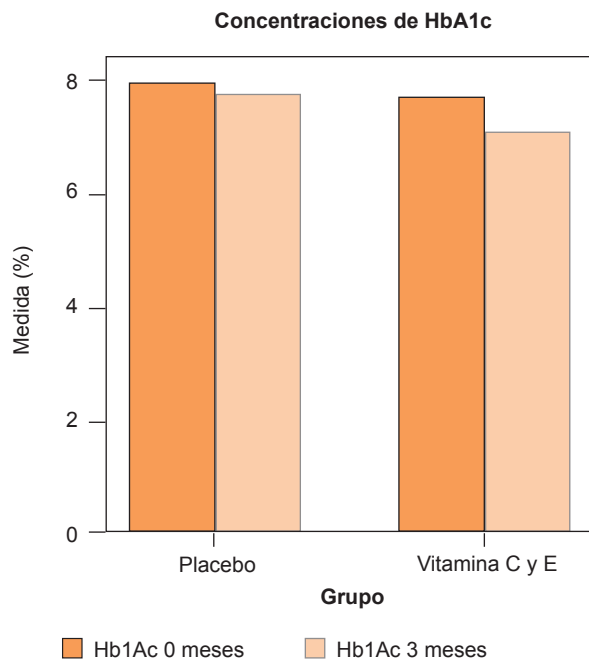


Figura 2. Representación esquemática de medidas a los 0 y 3 meses de concentraciones de Hb1Ac

media de 131 mmHg en el grupo placebo y 125 mmHg en el grupo de vitamina C y E (IC95% 0.741-10.40, $p < 0.05$), (Figura 3). Los resultados se resumen en el Cuadro 2.

DISCUSIÓN

Durante la evolución de la diabetes mellitus se incrementa de manera natural el estrés oxidativo. Es mayor en etapas de descontrol o descompensación o debido a complicaciones micro y macrovasculares. Los pacientes de este grupo de estudio no fueron del todo homogéneos porque tuvieron

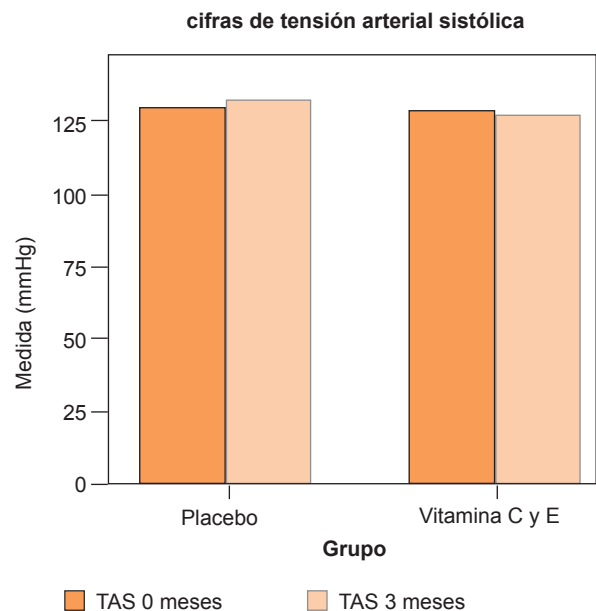


Figura 3. Representación esquemática de medidas a los 0 y 3 meses de cifras de tensión arterial sistólica

Cuadro 2. Análisis comparativo a los 3 meses

	Placebo (n=35)	Vitamina C y E (n=35)	P
Glucosa (mg/dL)	171 (±43)	167 (±42)	0.684
HbA1c (%)	7.7 (±1.3)	6.9 (±0.9)	0.004
Colesterol (mg/dL)	185 (±43)	181 (±49)	0.718
Triglicéridos (mg/dL)	261 (±177)	209 (±49)	0.109
Presión arterial			
Sistólica (mmHg)	131 (±12)	125 (±7)	0.024
Diastólica (mmHg)	81 (±8.6)	82 (±9.1)	0.737
Ácido úrico (mg/dL)	5.9 (±1.08)	5.5 (±0.75)	0.100

diferencias estadísticamente significativas en edad, con una media de edad mayor en el grupo placebo de 59.7 años *versus* una media de edad en el grupo de vitamina C y E de 54.2 años.

En los pacientes que recibieron vitaminas C y E a los tres meses hubo disminución en las concentraciones de glucosa en ayuno. En ambos grupos ésta no fue estadísticamente significativa, lo contrario sucedió con las concentraciones de hemoglobina glucosilada, en donde sí hubo diferencias estadísticamente significativa con un valor de p 0.004, lo que traduce un factor benéfico de las vitaminas C y E en estos pacientes y que apoya nuestra hipótesis alterna. Sin embargo, no hubo mayor beneficio en las concentraciones de triglicéridos, colesterol y ácido úrico, como lo demostraron diversos estudios previos.

Otro aspecto importante de los resultados de este estudio fue la reducción de las cifras de tensión arterial sistólica de 2 mmHg en el grupo que recibió vitaminas C y E.

Nuestro estudio tiene algunas debilidades, como la falta de homogeneidad en edad de los grupos: el grupo placebo tenía una media de edad mayor con respecto al grupo de vitaminas C y E. Si bien se demostró disminución de las concentraciones de hemoglobina glucosilada cabría la pena haber hecho diferencia en cuanto a un rubro de dieta ya que este aspecto pudo estar involucrada de alguna forma con la disminución de este aspecto.

CONCLUSIÓN

Agregar vitaminas C y E al tratamiento con sulfonilureas o biguanidas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 disminuye las concentraciones de hemoglobina glucosilada en cerca de 0.8%, 2 mmHg las cifras de tensión arterial sistólica, en comparación con placebo. En las otras variables estudiadas (glucosa en ayuno, colesterol, triglicéridos, tensión arterial diastólica y ácido úrico) no hubo diferencias entre grupos.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1).
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1).
3. Rosado PJ y col. Mini-revisión: inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. *Redyalic*, 2007.
4. Critical Glucose Control: The Devil is in the Details. *Mayo ClinProc* 2008;83(4):394-397.
5. Brownlee M, Cerami A, et al. Advanced products of non-enzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes-Metabolism Reviews* 1998;4:437.
6. Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, Taboga C. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia*, 2001;44:834-838.
7. Obregón, O y col. Efecto de vitamina C y E en Diabetes Mellitus. *Archivos Venezolanos de farmacología y Terapéutica* Año/Volumen 24, número 001, 2005

Repercusiones de un programa de actividad física en la densidad mineral ósea de mujeres pre y menopáusicas

María Cristina Rodríguez Gutiérrez,* Beatriz Ruiz Padilla,** Soledad Echegoyen Monroy*

RESUMEN

Antecedentes: la actividad física programada, dosificada e indicada adecuadamente con ejercicio aeróbico, de fuerza con pesos extras y coordinación motora repercute en la calidad del hueso.

Objetivo: investigar el efecto de la actividad física controlada y supervisada, en mujeres mexicanas entre 45 y 60 años, en la densidad mineral ósea.

Material y método: estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo realizado en mujeres de entre 45 y 60 años de edad (47 mujeres, 17 pre y 30 menopáusicas sedentarias) que se incorporaron a un programa de actividad física, controlado y dosificado por un periodo de diez meses. Se valoró densidad mineral ósea con ultrasonido cuantitativo de radio y tibia al inicio y final del programa.

Resultados: hubo cambios significativos en la condición física. La DMO sin cambios significativos, en el ultrasonido cuantitativo hubo un incremento significativo en la velocidad de conducción, en el radio de 3085.21 a 3999 m·s⁻¹ y en la tibia de 2874.2 a 3801.7 m·s⁻¹ ($p < 0.02$) en los dos grupos.

Conclusiones: la actividad física dosificada y controlada puede mantener la calidad ósea en mujeres menopáusicas. El ultrasonido cuantitativo permite monitorear los cambios en la microarquitectura ósea disminuyendo los costos de los estudios.

Palabras clave: densidad mineral ósea, osteoporosis, actividad física.

ABSTRACT

Background: Appropriately designed and controlled physical activity by means of aerobic, weight-lifting and motor-coordination exercises has an impact in the bone quality.

Objective: The aim is to observe the effect of the physical activity on the bone mineral density (BMD) in Mexican women between 45 and 60 years of age.

Material and Method: A prospective, longitudinal, descriptive study in forty seven sedentary women (17 premenopausal and 30 menopausal), between 45 to 60 years of age, recruited for a ten-month physical program. Bone mineral density and speed of sound (SOS) were measured using a quantitative ultrasound of the tibia and radius at the beginning and at the end of the physical program.

Results: There were significant differences in physical condition before and after the program. Bone mineral density showed no significant change. There was an increment in SOS—in radius from 3085,21 to 3999 m s⁻¹, and in tibia from 28,74 to 3801,7 m s⁻¹ ($p < 0.02$)—in both groups.

Conclusions: Controlled physical activity can maintain bone quality in menopausal women. Quantitative ultrasound allows monitoring of changes in bone microarchitecture and so lowers the cost of related studies.

Key words: Bone mineral density, osteoporosis, physical activity.

* Dirección de Medicina del Deporte. Dirección de Actividades Deportivas y Recreativas.

** Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia. Universidad Nacional Autónoma de México. México, DF.

Correspondencia: Dra. Cristina Rodríguez. Allende 78-13 México 14000 DF. Correo electrónico: mrodrigu@servidor.unam.mx
Recibido: 27 de noviembre 2011. Aceptado: enero 2012

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Gutiérrez MC, Ruiz-Padilla B, Echegoyen-Monroy S. Repercusiones de un programa de actividad física en la densidad mineral ósea de mujeres pre y menopáusicas. Med Int Mex 2012;28(2):117-123.

www.nietoeditores.com.mx

La asociación entre carga mecánica y masa ósea la describió, inicialmente, Galileo en 1683 al notar la relación entre el peso corporal y el tamaño de los huesos. En 1892 Julius Wolff, un anatomista alemán, se percató que la presión mecánica aplicada al hueso influía en la resistencia del mismo.¹

Uno de los problemas de salud actuales es la osteoporosis, por los altos gastos que implica el tratamiento de sus complicaciones. La osteoporosis tiene importantes consecuencias físicas, psicológicas y económicas que

afectan al individuo, a la familia y a la comunidad. Se estima que en Estados Unidos los gastos generados por el tratamiento de pacientes con osteoporosis son de entre 10 a 15 mil millones de dólares al año.² En México, 1 de cada 12 mujeres y 1 de cada 20 hombres se fracturan la cadera después de los 50 años. En el año 2006 el costo de la atención de las fracturas de cadera fue mayor a los 90 millones de pesos.³

La incidencia de fracturas en personas con osteoporosis se incrementa con la edad. La probabilidad de que un paciente mayor de 50 años sufra una fractura de cadera durante su vida es de 14%.² Las fracturas de cadera y vertebrales suceden con mayor frecuencia en mujeres entre la séptima y octava décadas de la vida. Las fracturas de muñeca se registran entre los 50 y 70 años de edad. La fractura de cadera tiene gran repercusión en la calidad de vida del paciente pues existen evidencias de que cerca de 80% de las mujeres mayores de 75 años prefiere morir que padecer una fractura de este tipo porque su calidad de vida se afecta de manera muy importante.²

La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por densidad mineral ósea disminuida y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, circunstancias que incrementan el riesgo de fractura.^{2,3}

La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área. Está aceptado que la absorciometría de rayos X de energía dual es el patrón de referencia para medir la densidad mineral ósea.⁴

La Organización Mundial de la Salud define, operacionalmente, a la osteoporosis como el resultado de la densidad mineral ósea de 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media para mujeres blancas jóvenes, de acuerdo con la edad. Se han buscado métodos más baratos y fáciles de realizar y se ha investigado el uso del ultrasonido cuantitativo, que es un método no invasor, libre de radiación y más económico, que mide la velocidad de las ondas ultrasónicas (SOS speed of sound por sus siglas en inglés). Al pasar por la masa ósea permite ver la calidad del hueso y, con su resultado, se propone definir el riesgo de fractura.⁵

Existen diversos factores que aumentan el riesgo de padecer osteoporosis, entre ellos: sexo femenino, edad, deficiencia de estrógenos, raza blanca, pérdida de peso y de masa corporal, antecedentes familiares de osteoporosis, tabaquismo y alcoholismo positivo e ingestión importante de productos con cafeína.⁶ Aunado a esto se ha observado

que la práctica irregular de actividad física se relaciona de forma importante con la disminución de la densidad mineral ósea. El ejercicio excesivo durante la niñez y adolescencia también se relaciona con la densidad mineral ósea en las etapas tardías de la vida. La menarquia tardía, la menopausia temprana y las bajas concentraciones de estrógenos también se relacionan con bajos niveles de densidad mineral ósea.²

Son varios los factores que contribuyen a construir y mantener la salud del hueso; por lo tanto, para evitar la osteoporosis a lo largo de la vida deben procurarse: una buena nutrición, peso corporal adecuado, exposición a hormonas sexuales y actividad física.

El efecto osteogénico del ejercicio se observa durante las etapas de crecimiento, como la niñez y la adolescencia, que puede disminuir el riesgo de fractura durante las etapas tardías de la vida. Se ha observado que los periodos cortos e intensos de carga sobre el hueso, al realizar ejercicio de tres a cinco veces por semana, son un potente estímulo para mantener o incrementar la masa ósea. En un trabajo publicado por Drinkwater⁷ se observó que existía mayor densidad mineral ósea en los levantadores de peso comparados con los corredores y los nadadores. Por eso se recomienda el entrenamiento en circuitos de resistencia, caminatas con peso extra, trote, baile, saltos de cuerda o gimnasia. Si las actividades son de un relativo alto impacto sobre la masa ósea generan mayor depósito de calcio en ésta, sobre todo en los sitios de carga. Las mujeres y hombres que realizan actividades de fuerza e impacto tienen una masa ósea mayor que los que practican actividades de resistencia.

Los ejercicios excéntricos proveen mayor estímulo osteogénico en sitios específicos que los ejercicios concéntricos, porque las fuerzas son mayores. De igual forma, se ha visto que el efecto osteogénico se relaciona con la actividad que se practica; por ejemplo, en un lanzador de béisbol o un tenista, la densidad ósea es mayor en el brazo dominante; en un bailarín de flamenco, se incrementa en las tibias.⁸

Varios autores recomiendan la actividad física para prevenir la osteoporosis y osteopenia y han observado que disminuye la pérdida mineral del hueso.⁹⁻²⁰ Aunque se han realizado estudios de la relación del ejercicio con la mineralización hasta el momento son pocos los que determinan la cantidad e intensidad de ejercicio que impida la desmineralización ósea. Por esta razón el objetivo de

este estudio fue investigar el efecto de la actividad física controlada y supervisada en mujeres mexicanas de entre 45 y 60 años, en la densidad mineral ósea.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo realizado en mujeres de entre 45 y 60 años de edad. Por medio de la *Gaceta UNAM* se convocó a todas las mujeres que quisieran participar. Acudieron 99 mujeres sedentarias, que no tomaban complementos alimenticios ni suplementos hormonales. Previo consentimiento informado se valoró el estado de salud, las características antropométricas y cualidades físicas.

A cada participante se le aplicó un cuestionario para conocer sus hábitos dietéticos y de vida. Se midió su peso y estatura con báscula de pie y estadímetro marca BAME (México). Se determinó el porcentaje de grasa, con la medición de tres pliegues cutáneos, con un plicómetro marca Harpenden (England). Para el cálculo se utilizaron las tablas para mujeres sedentarias de Jackson y Pollock.²¹

Previo electrocardiograma en reposo (Nikon Kodan Cardiofax V) se valoró la capacidad aeróbica y la adaptación cardiovascular con un cicloergómetro (SCIFIT Pro II), siguiendo el protocolo de Astrand. Se verificó que no hubiera contraindicación para realizar ejercicio.

Se midió la densidad mineral ósea en la columna y la cadera con un densitómetro de masa (DXA) marca Lunar DPX. Se utilizó ultrasonido cuantitativo para medir la velocidad de ondas ultrasónicas (SOS) en el radio y la tibia con un sonómetro marca Sunlight, modelo Omnisense 8000. Todas las mediciones se realizaron al inicio y al final del estudio.

Se les aplicó un programa progresivo de ejercicio supervisado durante diez meses, dividido en tres periodos (Figura 1):

1. Acondicionamiento general con ocho semanas de duración a intensidad del 60%.
2. Incremento progresivo de la carga aeróbica de 70 a 85% de la intensidad, incorporando ejercicios de fuerza con peso extra durante ocho semanas.
3. Mantenimiento del estímulo durante 35 semanas

Las sesiones fueron de 60 minutos de duración y cada sesión se dividió en cuatro etapas:

- 1) Calentamiento con cinco minutos de caminata más estiramientos estáticos.
- 2) Ejercicio aeróbico
- 3) Fortalecimiento en circuitos
- 4) Enfriamiento

Todas las sesiones se efectuaron en las instalaciones de la Ciudad Universitaria de la UNAM, supervisadas por un preparador físico y pasantes del servicio social de la licenciatura de Enfermería.

Se aplicaron estadísticas de tendencia central, de comparación de grupos y variables con T de Student para muestras pareadas y ANOVA entre los grupos, utilizando el programa SPSS V16.

RESULTADOS

De las 99 mujeres que iniciaron el programa sólo 47 lo terminaron; es decir, hubo una deserción de 47.47%, 30 menopáusicas y 17 premenopáusicas tuvieron una asistencia por arriba de 70% a las sesiones.

En el Cuadro 1 se muestran: media, desviación estándar y límites de las características físicas de las 47 mujeres medidas al inicio del estudio.

Al terminar el periodo de 10 meses se registraron las características físicas y fisiológicas. Los cambios en estas se muestran en el Cuadro 2.

En cuanto a la densidad mineral ósea en lumbares y la cadera hubo un incremento no significativo en los dos grupos. En lumbar en premenopáusicas de 1.11 a 1.12 y menopáusicas de 1.02 a 1.19 mg/cm² y en la cadera sólo en menopáusicas de 0.954 a 0.988 mg por cm² como se muestra en la Figura 2. Los valores entre los grupos no tuvieron diferencias significativas.

El control con ultrasonido (SOS) en el radio y la tibia tuvo un incremento significativo ($p < 0.02$) en la velocidad de conducción de las ondas, como se muestra en la Figura 3 en las dos regiones y ambos grupos.

DISCUSIÓN

Diversos estudios han reportado que la actividad física puede mejorar la calidad ósea; sin embargo, no mencionan la carga de trabajo que debe aplicarse.^{3,10,12,13,14,18,20,23-26} Bravo y sus colaboradores observaron, en mujeres menopáusicas, que después de un programa de ejercicio durante

EJERCICIOS APLICADOS EN EL PROGRAMA

Ejercicios respiratorios

- Respiración profunda con el pecho
- Respiración diafragmática profunda

Ejercicios de calentamiento

- Marcar el tiempo del ejercicio
- Apretando las manos en un punta y relajándola mientras se marca el tiempo y los hombros están flexionados
- Apretando las manos en un punta y relajando mientras se marca el tiempo y los hombros en abducción.
- Apretando las manos en un punto y relajando mientras se marca el área, el tiempo y los hombros en extensión
- De pie se realiza una doble flexión y extensión con ambas rodillas
- Permanecer con las rodillas hasta que la cadera esté a 90° y marcar el tiempo

Ejercicios de estiramiento

- Estiramiento de cadera y flexores del muslo
- Estiramiento de isquiotibiales
- Estiramiento de lumbares
- Estiramiento de pectorales
- Estiramiento de la columna vertebral

Ejercicios de postura

- Rotación de los hombros hacia arriba y hacia atrás.
- Aducción escapular juntando los codos mientras que las manos están en la cintura
- Aducción escapular, empujando los hombros hacia atrás mientras las manos están sueltas

Ejercicios de fortalecimiento en tapete

- Fortalecimiento abdominal mientras se está acostado sobre la espalda, caderas y rodillas en flexión
- Mientras que la cadera está en flexión de 90° flexionar y extender las rodillas
- Aducción y abducción de la cadera mientras se está en decúbito lateral
- Flexión y extensión de la cadera mientras se está en decúbito lateral
- Extensión de la cadera en posición boca abajo

- Boca abajo hacer extensión de la espalda y hombros apoyándose con los codos extendidos
- Boca abajo hacer extensión de la espalda y hombros apoyándose con los codos flexionados.
- Extensión contralateral del brazo y la pierna en posición boca abajo.
- En posición boca abajo hacer una extensión de la espalda, mientras que las manos se sujetan en las caderas
- En posición boca abajo, con las manos apoyadas en el suelo, a la altura de los hombros, hacer una extensión de la espalda y los brazos (sin levantar la pelvis).
- En posición de cuatro puntas de apoyo hacer ejercicio
- Acostado sobre la espalda hacer una flexión de la cadera y rodillas (puente).

Número de repeticiones

- Primeras cuatro semanas: 10 repeticiones
- Semanas 4 a 9: 15 repeticiones
- Semanas 10 a 22: 20 repeticiones con peso de 1 kg

Ejercicios permaneciendo de pie

- Flexión y extensión del hombro
- Abducción y aducción del hombro
- Flexión y extensión del codo
- Mini *squat* mientras la cadera y la cintura están rectas
- En posición de mini *squat* hacer una abducción de hombro
- En posición de mini *squat* hacer una flexión de hombro

Ejercicios de equilibrio

- Permanecer apoyado en un solo pie soportando el peso
- Elevarse en las puntas de los pies con ambas piernas
- Mini *squat* con una sola pierna, alternando
- Elevarse en las puntas de los pies con una sola pierna y alternar

Ejercicios de enfriamiento

- Ejercicios de flexión hacia arriba, de frente, hacia los lados mientras se está sentado con las piernas cruzadas
- Estiramiento de cadera-flexores del muslo
- Estiramiento de isquiotibiales
- Estiramiento de lumbares
- Ejercicios respiratorios
- Respiración profunda con el pecho
- Respiración diafragmática profunda

Figura 1. Programa de ejercicio (continúa en la siguiente página)

Progresión y desarrollo de los ejercicios*Ejercicio aeróbico*

- Primera etapa, semanas 4 a 9
 - Caminata: duración: 20
 - Frecuencia: 3 días a la semana
 - Intensidad: 50-60% de FCMT.
- Segunda etapa, semanas 10 a 16
 - Trote: duración: 30 minutos
 - Frecuencia: 3 días a la semana
 - Intensidad: 70-85% de FCMT
- Tercera etapa, semanas 17 a 22
 - Carrera
 - Duración: 30 minutos
 - Frecuencia: 3 días a la semana
 - Intensidad: 85% de FCMT

Durante 22 semanas los ejercicios de respiración, calentamiento, estiramientos, postura y enfriamiento se aplicaron de la misma manera

Ejercicios incluidos en la octava semana

- Los ejercicios de equilibrio se realizaron con los ojos cerrados
- Flexión de cadera y rodilla permaneciendo de pie
- Abducción de la cadera permaneciendo de pie

Figura 1. Programa de ejercicio (continuación)**Cuadro 1.** Características físicas iniciales

	<i>Premenopáusicas</i> <i>X ± DS</i> <i>(rango)</i>	<i>Menopáusicas</i> <i>X ± DS</i> <i>(rango)</i>	<i>Total</i> <i>X ± DS</i> <i>(rango)</i>
Edad (años)	50 ± 4.3 (45 – 60)	53.9 ± 4.3 (46 – 60)	52.23 ± 4.5 (45 – 60)
Peso (kg)	66.5 ± 10.4 (50.9 – 83.4)	66.6 ± 12.5 (53.3 – 100.5)	66.70 ± 11.5 (50.9 – 100.5)
Estatura (cm)	156.5 ± 4.2 (150.3 – 164.5)	154.7 ± 5.7 (143.5 – 172)	155.36 ± 5.15 (143.5 – 172.0)
Índice de masa corporal	26.05 ± 3 (21 – 31)	26.05 ± 2.9 (21 – 34)	26.11 ± 2.89 (21.0 – 34.0)
% grasa	33.0 ± 6.4 (17.3 – 43.2)	34.6 ± 3.7 (27.1 – 42.1)	34.04 ± 4.8 (17.3 – 43.2)

Cuadro 2. Cambios en las características físicas y fisiológicas

	<i>Premenopáusicas</i>		<i>Menopáusicas</i>	
	<i>Al inicio</i> <i>X ± DS</i>	<i>Al final</i> <i>X ± DS</i>	<i>Al inicio</i> <i>X ± DS</i>	<i>Al final</i> <i>X ± DS</i>
Peso (kg)	65.5 ± 9.9	63.9 ± 9.7*	66.65 ± 12.5	64.9 ± 12.1*
% de grasa	33.0 ± 6.4	31.8 ± 9.5	34.6 ± 3.6	35.5 ± 3.9
IMC	26.0 ± 3	25.4 ± 2.9	26.0 ± 2.9	26.3 ± 3.5
VO ₂ (mL·kg ⁻¹)	26.2 ± 5.3	34.8 ± 6.2*	25.4 ± 4.1	33.0 ± 5.8*
FC en reposo (lat·min ⁻¹)	76.2 ± 9.3	68.3 ± 7.3*	76.2 ± 9.1	71.5 ± 8 *
TA max diastólica (mmHg)	70 ± 8	72.9 ± 7	76.8 ± 10	73.1 ± 7
Glucosa (mg·mL ⁻¹)	97.1 ± 13.5	83.1 ± 24*	90.1 ± 13.2	81.8 ± 20.1*
Colesterol (mg·mL ⁻¹)	209.9 ± 43.5	184.7 ± 59.4*	220.8 ± 31.3	199.7 ± 52.4

*Diferencia significativa p<0.05

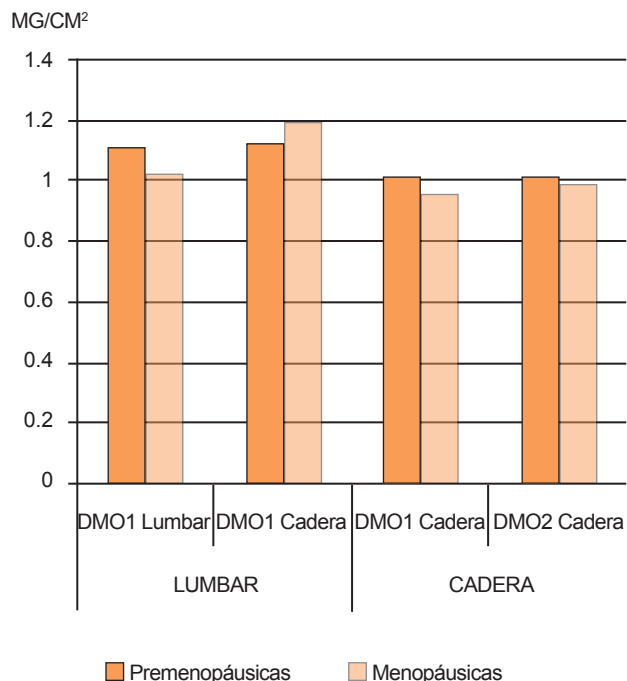


Figura 2. Cambios en la densidad mineral ósea en el área lumbar y la cadera al inicio (DMO1) y al final del programa (DMO2) en ambos grupos. Sin diferencias significativas.

12 meses, la densidad mineral ósea medida en la columna permaneció, mientras que el grupo control que no realizó ejercicio tuvo disminución en este parámetro.²⁴

El programa de entrenamiento de este estudio duró diez meses; incluyó: acondicionamiento aeróbico, fuerza con carga extra y coordinación motora. El entrenamiento provocó cambios fisiológicos significativos en las mujeres pre y menopáusicas, como se pudo observar en el incremento de la $VO_2\text{max}$, así como en la disminución de la frecuencia cardíaca de reposo, en la glucosa y colesterol sanguíneos. Esto indica que durante diez meses el programa fue adecuado y suficiente, con una buena dosificación para mejorar las condiciones físicas.

Aunque la densidad mineral ósea no incrementó significativamente la velocidad de conducción del sonido medida con SOS en la tibia y el radio sí aumentó significativamente la conducción ($p < 0.02$). En las mujeres menopáusicas la densidad mineral ósea permaneció en los mismos parámetros, valores que contrastan con lo reportado en la bibliografía que refiere que en mujeres menopáusicas la pérdida paulatina es de 1% anual.²⁷

Coincidimos con algunos autores que mencionan la aplicación de pesos extras para el desarrollo de la fuerza para mejorar la calidad ósea, además del programa de resistencia, como originalmente se planteó.^{2,13,14,16,19} Sin embargo, a diferencia de lo reportado, en nuestro estudio se tomaron en cuenta todos los componentes del entrenamiento: duración, volumen, frecuencia, intensidad y progresión, entre otros, siguiendo los principios de la metodología del entrenamiento deportivo.

En este caso no hubo intervención en cuanto a medicamentos, hormonales, suplementos o dieta.

Este estudio demostró que la actividad física programada, dosificada e indicada adecuadamente con ejercicio aeróbico, de fuerza con pesos extras y coordinación motora repercute en la calidad del hueso.

Cuando con el ultrasonido^{5,28,29} se mide la velocidad de atenuación de las ondas conforme pasan por el hueso, se detectan los cambios en las trabéculas; esto puede ser un buen medio para definir cambios en la arquitectura ósea de manera progresiva, si se utiliza como un medio de control en el seguimiento, como en este estudio. Además de ser un método no invasor, económico y sin riesgo de radiaciones, características que lo hacen factible para mediciones repetitivas y tener un control de los cambios, hasta el momento no se ha realizado un estudio similar.

Consideramos que hace falta realizar estudios con mayor tiempo de seguimiento y población para definir los cambios o permanencia de la densidad mineral ósea. Este estudio puede ser de gran utilidad para sentar las bases en programas preventivos de osteoporosis en México.

Agradecimientos

Dr. Michell Ruiz, por su asesoría. A los pasantes de servicio social de la Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia de la UNAM, Ma. del Rocío Cuéllar Urrutia, Vanessa Alvarado Arenas, Alberto Vera González, Luz Nayeli Huerta Barrera y Miguel Ángel García Alonso por su apoyo para la aplicación del programa de ejercicio. Así como al personal de Deporte Formativo de la DGADyR, UNAM.

REFERENCIAS

1. Todd JA, Robinson RJ. Osteoporosis and exercise. *Postgrad Med J* 2003;320-323.

2. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285(6):785-795.
3. Clark P, Peláez I, Hernández A, González MJ. Eficacia de la actividad física en la salud. Síntesis de las mejores evidencias en promoción, prevención y tratamiento 1996-2002. *Medicina del Ejercicio* 2004;5:36.
4. Tuna H, Birtane M, Galip E, et al. Does quantitative tibial ultrasound predict low bone mineral density defined by dual energy X-ray absorptiometry? *Yonsei Med J* 2008;49(3):436-442. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448872>
5. Hans D, Krieg MA. Quantitative ultrasound for the detection and management of osteoporosis. *Salud Publica Mex* 2009;51 (Suppl 1):S25-S37.
6. Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2 Suppl):S12-23.
7. Drinkwater BL. Exercise in the prevention of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1993;3(Suppl 1): 169-171.
8. ACSM Position stand on osteoporosis and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27(4):I-VII.
9. Tuna H, Birtane M, Galip E, et al. Does quantitative tibial ultrasound predict low bone mineral density defined by dual energy X-ray absorptiometry? *Yonsei Med J* 2008;49(3):436-442. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448872>
10. Serrano-Miranda A, Ramírez-Pérez E, Díez-García P. Evaluación de la calidad de vida en personas con osteoporosis tratadas en el Centro Nacional de Rehabilitación-Ortopedia (CNR-O). *Rev Mex Med Fisica y Rehab* 2001;13(1):14-20.
11. Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for health postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Sports Med* 2004;34(11):753-778.
12. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women: interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med* 2005;35(9):779-830.
13. Barlet JP, Coxam V, Davicco MJ. Physical exercise and skeleton. *Arch Physiol Biochem* 1995;103(6):681-698.
14. Ernest E. Exercise for Female Osteoporosis. A systematic review of randomised clinical trials. *Sports Med* 1998;25(6):359-368.
15. Forwood MR, Larsen JA. Exercise recommendations for osteoporosis. A position statement of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society.
16. Karinkanta S, Heinonen A, Sievänen H, Uusi-Rasi K, et al. A multi-component exercise regimen to prevent functional decline and bone fragility in home-dwelling elderly women: randomized, controlled trial. *Osteoporosis Int* 2007;18:453-462.
17. Karlsson M. Does Exercise reduce the burden of fractures? *Acta Orthop Scan* 2002;73(6): 691-705.
18. Koike T. Evaluation of exercise as a preventive therapy for osteoporosis. *Clin Calcium* 2005; 15(4):673-677.
19. Kemmler W, Engelke K, Lauber D, Weineck J, et al. Exercise effects on fitness and bone mineral density in early postmenopausal women: 1- year EFOPS results. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(12):2115-2123.
20. Kemmler W, Lauber D, Weineck J, Hensen J, et al. Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, and blood lipids in early postmenopausal osteopenic women: results of the Eriangen Fitness Osteoporosis Prevention Study. *Arch Intern Med* 2004;164(10):1084-1091.
21. Jackson AS, Pollock ML. Practical assessment of Body Composition. *The Physician Sportsmed* 1985;13(5):76-80.
22. Reid IR. Therapy of osteoporosis: calcium, vitamin D, and exercise. *Am J Med Sci* 1996; 312(6):278-286.
23. Kemmler W, Stengel VS, Weineck J, Lauber D, et al. Exercise effects on menopausal Risk Factors of early postmenopausal women: 3yr Erlangen Fitness Osteoporosis prevention study results. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(2):194-203.
24. Bravo G, Gauthier P, Roy PM, Payette H, et al. Impact of a 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women. *Journal of the American Geriatrics Society* 1996;44(7):756-762.
25. Odsikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Sport Med* 2004; 34(11):753-778.
26. Wang C, Yang Z, Chen Y. Effects of different exercises on the bone metabolism level of middle-aged and old women. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2009;26(6):1306-1310.
27. Shea B, Bonaiuti D, Ivione R, et al. Cochrane Review on exercise for prevention and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Eur Med Phys* 2004;40:199-209.
28. Kitagawa J, Nakahara Y. Associations of daily walking steps with calcaneal ultrasound parameters and a bone resorption marker in elderly Japanese women. *J Physiol Anthropol* 2008;27(6):295-300.
29. Dionyssiotis Y, Paspatis TG, Galanos A, Lyritis GP. Association of physical exercise and calcium intake with bone mass measured by quantitative ultrasound. *BMC Womens Health* 2010;10:12.

Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado

María Guadalupe Castro Martínez,¹ Sergio A Godínez Gutiérrez,² Ma. Gabriela Liceaga Craviotto,³ Graciela Alexanderson Rosas,⁴ Ricardo Cabrera Jardines,⁵ Raúl Carrillo Esper,⁶ Jorge Escobedo de la Peña,⁷ Jorge García Méndez,⁸ María Guadalupe Mercadillo Pérez,⁹ Carlos Ortega González,¹⁰ Carlos A Peña Pérez,¹¹ Raúl Alejandro Ramos Rodríguez,¹² Eloy Tamez Pérez Héctor,¹³ Niels Wachter Rodarte,¹⁴ José Luis Vázquez Martínez,¹⁵ Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz,¹⁶ Jorge Aldrete-Velasco,¹⁷ Ana Teresa Cantú Ruiz,¹⁸ Haidée Álvarez Alcántara,¹⁹ Víctor Hugco Córdova Pluma²⁰

RESUMEN

Antecedentes: la hiperglucemia es un problema que se manifiesta en un porcentaje importante de pacientes hospitalizados y constituye un factor de riesgo para infarto de miocardio, infarto cerebral, sepsis, infecciones nosocomiales, insuficiencia cardíaca y renal. Por ello es necesario ofrecer al médico una herramienta práctica basada en la mayor cantidad de evidencias actualizadas que permita la atención de esos enfermos.

Método: revisión sistematizada de estudios clínicos aleatorizados y guías publicadas durante el periodo 1996-2011 en Pubmed y Ovid. En la elaboración de la guía participaron 17 médicos especialistas y una química farmacobióloga con gran experiencia, conocimiento y juicio clínico. Las recomendaciones se basan en niveles de evidencia.

Resultados: durante la conformación de la guía cada médico estableció la evidencia existente de los diferentes temas a tratar según su campo de mayor experiencia clínica, y se enriqueció con la opinión de los demás expertos. Al final, toda la evidencia y las decisiones tomadas se unificaron en un documento.

Conclusiones: en el paciente hospitalizado las concentraciones de glucemia deben encontrarse entre 140 y 180 mg/dL, para los pacientes con riesgo bajo de hipoglucemia las concentraciones son diferentes. El manejo del paciente internado en unidades de cuidados intensivos debe basarse en un esquema basal, más bolos de insulina subcutánea. En el paciente internado en la unidad de cuidados intensivos debe administrarse un esquema de infusión y continuar con un tratamiento adecuado luego del alta hospitalaria.

Palabras clave: guía, hiperglucemia, paciente hospitalizado, insulina, hipoglucemia.

ABSTRACT

Background: Hyperglycemia is frequently encountered during hospitalization and is associated with adverse outcomes such as acute myocardial infarction, cerebrovascular disease, infection and nephropathy. Is therefore desirable to develop an updated guidelines in order to guide the inpatient glycemic management.

Method: Seventeen physicians and a chemistry with expertise in diabetes and insulin management were invited to participate in the development of the guideline based on criteria such as experience, knowledge and clinical judgment. For the purposes of this review the recommendations were based on clinical evidence levels and the limits used were clinical trials and consensus statements developed in adult population that at some time during their hospital stay showed hyperglycemia.

Results: The expert participants discussed the topics included in this guideline according to their evidence and recommendations levels. Eventually, all the decisions taken were unified in a final document.

Conclusions: A glucose range of 140 to 180 mg/dL is recommended. For noncritically ill patients more stringent targets may be appropriate and a scheduled subcutaneous administration of insulin with basal and correctional components is the preferred strategy. Intravenous insulin infusion is the preferred method for maintaining glycemic control in critically ill patients.

Key words: management of hyperglycemia, hyperglycemic crisis, hyperglycemia in hospitals, hypoglycemia and insulin.

1. OBJETIVO

- Objetivo principal: asistir al clínico en el cuidado apropiado del paciente hospitalizado diabético y no diabético con hiperglucemia.
- Establecer un protocolo estandarizado que brinde un enfoque sistemático para el control de la hiperglucemia con insulina, facilite las prácticas de seguridad y reduzca el riesgo de errores.
- Concientizar al médico para que indique el tratamiento adecuado para el control de la hiperglucemia durante la estancia hospitalaria del paciente y a su egreso, aunque el motivo de ingreso haya sido otro diagnóstico.

2. ALCANCE DEL DOCUMENTO

Las recomendaciones están agrupadas en diferentes secciones con sus respectivos niveles de evidencia, y con el comentario de que se realizó según el consenso del grupo de expertos (CGE) que elaboró esta guía. Al final se incluye un apéndice con recomendaciones para el tratamiento con insulina.

3. USUARIOS

Personal de salud que tiene contacto con el paciente hospitalizado con hiperglucemia.

4. MÉTODOS

4.1 Conformación del grupo de trabajo

Participaron en la elaboración del documento 17 médicos de la República Mexicana especialistas y una química farmacobióloga. Los expertos se seleccionaron con base en criterios de: experiencia, juicio clínico, conocimiento en el tema y de la metodología para el desarrollo de guías. Dos médicos más fungieron como compiladores de las opiniones que emitieron las mesas de trabajo.

4.2 Desarrollo

Se realizó un índice temático que incluyó el tratamiento del paciente con hiperglucemia en los diferentes servicios de hospitalización. Este índice ayudó a llevar un orden durante el consenso con los expertos y a asignar los temas a tratar según el grado de experiencia clínica de cada médico.

- 1 Médico Internista. Expresidente del Colegio de Medicina Interna de México. Coordinadora de la Guía.
- 2 Médico Endocrinólogo, Internista. Presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición
- 3 Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional #1 Gabriel Mancera, Miembro del Colegio de Medicina Interna de México.
- 4 Médico Internista. Hospital General de México, SS. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México.
- 5 Secretario de Actividades Científicas del Colegio de Medicina Interna de México. Internista del Hospital Ángeles del Pedregal.
- 6 Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe del Servicio de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, A.C.
- 7 Jefe Unidad de Investigación y Epidemiología Clínica. Hospital Regional #1 Gabriel Mancera. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México.
- 8 Posgrado y Educación Médica Continua. Instituto Nacional de Cancerología.
- 9 Titular de la División de Información en Salud. Coordinación de Planeación en Salud. Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud. Dirección de Prestaciones Médicas. IMSS
- 10 Médico endocrinólogo. Instituto Nacional de Perinatología. Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.
- 11 Médico Internista. Residente de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, A.C.

- 12 Médico Internista del Hospital del Estado Mayor Presidencial.
- 13 Subdirección de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Servicio de Endocrinología SM UANL y clínica NOVA de Monterrey. Sistema Nacional de Investigadores.
- 14 Especialista en Medicina Interna, Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Siglo XXI IMSS.
- 15 Jefe de Área en la División de Información en Salud de la Coordinación de Planeación en Salud de la Dirección de Prestaciones Médicas, IMSS.
- 16 Internista e intensivista. Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.
- 17 Médico internista Colegiado. Prosecretario General del Colegio de Medicina Interna de México.
- 18 Médico General. Coordinador de educación médica, Paracelsus.
- 19 Química farmacobióloga. Centro Institucional de Farmacovigilancia. Hospital Médica Sur, A.C.
- 20 Presidente del Colegio de Medicina Interna de México.

Correspondencia: Dra. María Guadalupe Castro Martínez; Ejército Nacional #613, salas 15 y 16. Col. Granada, C.P. 11520, México D.F. Correo electrónico: diabetesdos@yahoo.com.mx Recibido: 27 de noviembre 2011. Aceptado: enero 2012.

Este artículo debe citarse como: Castro-Martínez MG, Godínez-Gutiérrez SA, Liceaga-Craviotto MG, Alexanderson-Rosas G, Cabrera-Jardines R, y col. Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado. Med Int Mex 2012;28(2):124-153.

www.nietoeditores.com.mx

La información de este documento contiene evidencias y recomendaciones de guías de práctica clínica nacionales e internacionales y de artículos de actualización médica. Los niveles de evidencia utilizados fueron los establecidos por Shekelle y colaboradores para el desarrollo de guías de práctica clínica (Cuadro 1).¹

La búsqueda de la evidencia para la elaboración de este documento se realizó mediante la selección de artículos de revisión, estudios clínicos con asignación al azar y guías publicadas entre 1996-2011 en bancos de información como Pubmed y Ovid con las palabras clave: guía, hiperglucemia, paciente hospitalizado, management of hyperglycemia, hyperglycemic crisis, hyperglycemia in hospitals, hypoglycemia, insulín. La búsqueda se restringió al tratamiento de la hiperglucemia en adultos con y sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. También se consultaron las guías publicadas recientemente de atención óptima de pacientes hospitalizados preparadas por la American Association of Clinical Endocrinologists (ACCE) y la American Diabetes Association (ADA) en el 2009 y por el American College of Physicians (ACP) en el 2011.^{2,3} Se consultaron actualizaciones sobre el tema en revistas como Diabetes Care, Diabetes Spectrum, Clinical Diabetes, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Journal of American Medical Association (JAMA) y British Medical Journal (BMJ).

El mayor peso de la información se dio a las guías publicadas, ensayos clínicos controlados con asignación

al azar, metanálisis y revisiones sistemáticas. Cuando no se contó con guías como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones se elaboraron con un análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. Los resultados se expresaron en nivel de evidencia y grado de recomendación.

Al final, toda la evidencia y las decisiones tomadas se unificaron en un documento que aprobaron todos los participantes. Para la elección de las recomendaciones no se tomaron en cuenta las consideraciones económicas (costo-efectividad) encontradas en estudios globales, porque las circunstancias de cada país pueden variar sustancialmente las condiciones de su aplicación.

4.3 Exclusión

Se excluyeron los niños y los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Sólo se desarrolló para población adulta con y sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con hiperglucemia durante su hospitalización.

5. EXONERACIÓN

Esta guía sólo es de referencia y una herramienta útil, sencilla, segura y supervisada, que todo el personal que tenga contacto con el paciente debe conocer, siempre considerando que nada sustituye el buen juicio médico.

Los nuevos resultados de la investigación clínica proporcionan evidencias actualizadas que hacen neces-

Cuadro 1. Escala de clasificación de la evidencia y fuerza de recomendación

Nivel de evidencia	Tipo de evidencia	Fuerza de recomendación
Ia	La evidencia científica proviene de metaanálisis de ensayos clínicos controlados con asignación al azar.	A. Directamente basada en evidencia, categoría I.
Ib	La evidencia científica proviene de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorio con intervalos de confianza aceptables.	
IIa	La evidencia científica proviene de al menos un estudio clínico prospectivo controlado bien diseñado pero sin asignación al azar.	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
IIb	La evidencia científica proviene de al menos un estudio cuasiexperimental bien diseñado o estudios de cohorte.	
III	La evidencia científica proviene de al menos un estudio descriptivo no experimental bien diseñado como estudios de casos y controles, cohortes, experimentos clínicos controlados no aleatorizados, estudios comparativos, o estudios de correlación y revisiones clínicas.	C. Directamente basada en evidencia categoría III, o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II.
IV	La evidencia científica proviene de un reporte de comité de expertos, opinión o experiencia clínica de autoridades de prestigio.	
		D. Directamente basada en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III.

rio cambiar la práctica común incluso antes de que esta guía sea actualizada. Por ello es importante insistir que esta guía tiene una vigencia temporal y debe actualizarse regularmente.

6. JUSTIFICACIÓN

La disglucemia es un anglicismo que se refiere a la hiperglucemia inducida en pacientes con diabetes conocida o no diagnosticada, intolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayuno, hiperglucemia inducida por estrés y a la hipoglucemia asociada o no con la insulina exógena, es frecuente en el paciente hospitalizado. Los individuos con diabetes constituyen un porcentaje creciente de pacientes hospitalizados, aunque con frecuencia subestimado,⁴⁻⁸ conformado por 30 a 40% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias y 25 a 40% de los hospitalizados en áreas médicas o quirúrgicas.^{8,9}

Ello es consecuencia del aumento en la prevalencia de la diabetes mellitus, de la evolución de la enfermedad, de la hiperglucemia crónica, de las complicaciones micro o macrovasculares y de las comorbilidades asociadas que requieren hospitalización. Su principal factor comprende un desequilibrio metabólico que se ha vinculado como una respuesta adaptativa al estrés. Además, complica una gran variedad de enfermedades, aumenta el tiempo de estancia hospitalaria y es un factor de riesgo independiente de complicaciones que producen una importante morbilidad y mortalidad en los servicios hospitalarios, sin mencionar su gran impacto económico.

Entre los efectos adversos asociados están: la elevada prevalencia de infarto de miocardio, infarto cerebral, sepsis, infecciones nosocomiales, insuficiencia cardíaca y renal, entre otros, lo que incrementa los días de hospitalización y los costos en la atención médica.^{2,10} De ello se deriva la necesidad de una sistematización en la atención debido a que ésta es la que reduce las tasas de morbilidad y mortalidad, incrementa la calidad de vida y disminuye los costos. Los pacientes con diabetes permanecen en el hospital de 1 a 3 días más que los no diabéticos, y los pacientes con hiperglucemia al ingreso es más probable que requieran recibir atención en una unidad de cuidados intensivos.¹¹

Debido a que existen múltiples estudios con resultados inconsistentes, reportes de metas no precisas, inexistencia de una estandarización en el ajuste del tratamiento, ele-

vada administración de hipoglucemiantes orales y baja prescripción de insulina, además de que el rango óptimo de la glucosa en sangre en pacientes hospitalizados aún no está claro, es necesaria la elaboración de un protocolo estandarizado que unifique la información existente y de un enfoque sistematizado para el control de estos pacientes.

Si bien se sabe que en el paciente hospitalizado deben controlarse la hiper y la hipoglucemia, existe poca familiaridad con el uso de infusiones y bombas de insulina, generalmente la dosificación es inapropiada y el monitoreo insuficiente.

Varios estudios de cohorte y algunos aleatorizados sugieren que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia mejora el pronóstico hospitalario. Por esta razón este documento pretende ser una herramienta que sirva de guía que facilite las prácticas de seguridad y reduzca el riesgo de errores que se cometen a la hora de indicar insulina. Además, se propone un esquema mínimo de revisión que concientice al médico en que el paciente es “un todo”, e independientemente del motivo de ingreso, el tratamiento de la hiperglucemia no debe pasar por alto, aunque no sea por complicación de diabetes mellitus tipo 2 o, si, incluso el paciente llega a ser diagnosticado durante su estancia en el hospital. Asimismo, el paciente debe salir del hospital con un plan de tratamiento integral y adecuado, con su respectivo diagnóstico. También se pretende difundir la importancia de contar con estas guías debido a que algunas instituciones ya tienen protocolos de manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado, pero desafortunadamente no todas lo cumplen y, en ocasiones, no todo el personal está familiarizado con estas políticas institucionales.¹²

1. DIAGNÓSTICO SITUACIONAL DE LA DIABETES EN LOS HOSPITALES

En las últimas décadas, la prevalencia de diabetes mellitus ha mostrado un crecimiento importante a nivel global, y se espera que esta prevalencia aumente de 171 millones de casos en el año 2000 a 366 millones en el 2030.¹³ Desafortunadamente, este incremento también se ha observado en la población mexicana, donde la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) mostró una relación 1.9 veces mayor entre el año 2000 y 2006 (7.3 vs 14.4%) observándose una relación mayor en las mujeres (7.3%) que en los hombres (6.5%).¹⁴ El grupo de edad con mayor prevalencia es el

de 60 a 69 años (19.2%) en comparación con el grupo de 50 a 59 años (13.5%).¹⁴

Para poder avanzar en la medición de este reto se han realizado estimaciones con base en los datos administrativos disponibles en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que corresponden al servicio de medicina familiar. Estas estimaciones indican que la diabetes es la primera causa de alta hospitalaria en el IMSS, que es el proveedor de atención médica de aproximadamente 60% de la población mexicana. La prevalencia de diabetes mellitus para población adscrita a este servicio en el periodo 2004 a 2009 reportó 10.5% en la población general y 15.2% en la población adulta (20 años y más), datos que pueden ser sobreestimados ya que no se consideraron los pacientes que ya no reciben atención.¹⁵ No obstante, un estudio reciente realizado en más de 20,000 derechohabientes a nivel nacional, mostró una prevalencia de diabetes de 12.7% en hombres y 12.9% en mujeres.

La demanda de atención hospitalaria por diabetes mellitus en el IMSS medida según los egresos hospitalarios para el periodo 2004 a 2010 ha permanecido constante, representando 74.7%. Es más común después de los 40 años de edad, alcanzando su frecuencia máxima a los 60 años. Por género, los hombres tienen una demanda ligeramente mayor antes de los 55 a 59 años de edad, que se invierte ligeramente a favor de la mujer a partir de los 60 años.¹⁵

Las principales causas de complicaciones en egresos hospitalarios en el 2010 correspondieron a cardiopatía e insuficiencia renal. Sin embargo, la cardiopatía, tumores malignos, enfermedades cerebrovasculares e insuficiencia renal correspondieron a las causas principales de muerte en el mismo año.¹⁵

Los días de estancia para el egreso hospitalario por diabetes mellitus medido por cama censable para el año 2010 fueron de 5.9 como media, en comparación con otras enfermedades (3.5 días).^{15,16} Dentro del rubro de readmisiones reportadas en egresos hospitalarios en el IMSS en el año 2010, la diabetes mellitus fue la principal causa, quedando la mayor parte en una readmisión no programada.¹⁵

La mortalidad por este padecimiento es hoy la primera causa en México, con aumento de 31.7 a 70.8 defunciones por 100,000 habitantes entre 1970 al 2008. Se reportó que la causa principal de defunción en egresos hospitalarios por diabetes mellitus en el 2010 fue la enfermedad cardiovascular.¹⁵

2. COSTOS DE HOSPITALIZACIÓN EN EL PACIENTE CON DIABETES

La elevada prevalencia y el aumento de la incidencia de la diabetes mellitus tienen gran repercusión económica y social. El impacto económico se ve reflejado en los costos médicos directos (profesionales de salud, medicamentos, estudios de laboratorio y gabinete, hospitalización, urgencias, materiales), en los no médicos (alimentación y transporte del paciente y familiares), y en los indirectos (pérdida de la productividad, incapacidad), sin dejar de considerar la gran trascendencia social en la calidad y estilo de vida del paciente.

En 2008 se otorgaron 37,979 certificados de incapacidad asociados con la diabetes mellitus, lo que se estima tuvo un costo de \$26,942,718.00. La mayor parte de los costos estuvo representada por los gastos de hospitalización, más que los del servicio de urgencias.¹⁵ La parte más onerosa son las complicaciones de: retinopatía, enfermedad cardiovascular y vascular periférica, nefropatía, polineuropatía, infecciones, trombosis y retardo en la curación de heridas, donde aproximadamente 60% del gasto en diabetes se debe a las complicaciones hospitalarias.^{17,18} Todo esto genera un costo total de 317.6 millones de dólares, donde 44.2% corresponde a los costos directos y 55.8% a los indirectos. NE:IIb¹⁸

3. FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos sugeridos que se asocian con el deterioro del control glucémico en el ámbito hospitalario son (Figura 1):¹⁹⁻²²

1. El estrés aumenta la producción de citocinas y hormonas contrarreguladoras de insulina (catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento) que alteran el metabolismo de los carbohidratos, incluidas la resistencia a la insulina, gluconeogénesis, glucogenólisis y la disminución de la secreción de la misma debida al mal funcionamiento de la célula beta pancreática. Otros factores que participan en la elevación de la glucosa son: la administración exógena de glucocorticoides a dosis elevadas, el tratamiento subóptimo del control glucémico por falta de estrategias o algoritmos de manejo y la nutrición enteral o parenteral, entre otros.

2. La hiperglucemia se ha asociado con aumento de la respuesta proinflamatoria, una función alterada del sistema

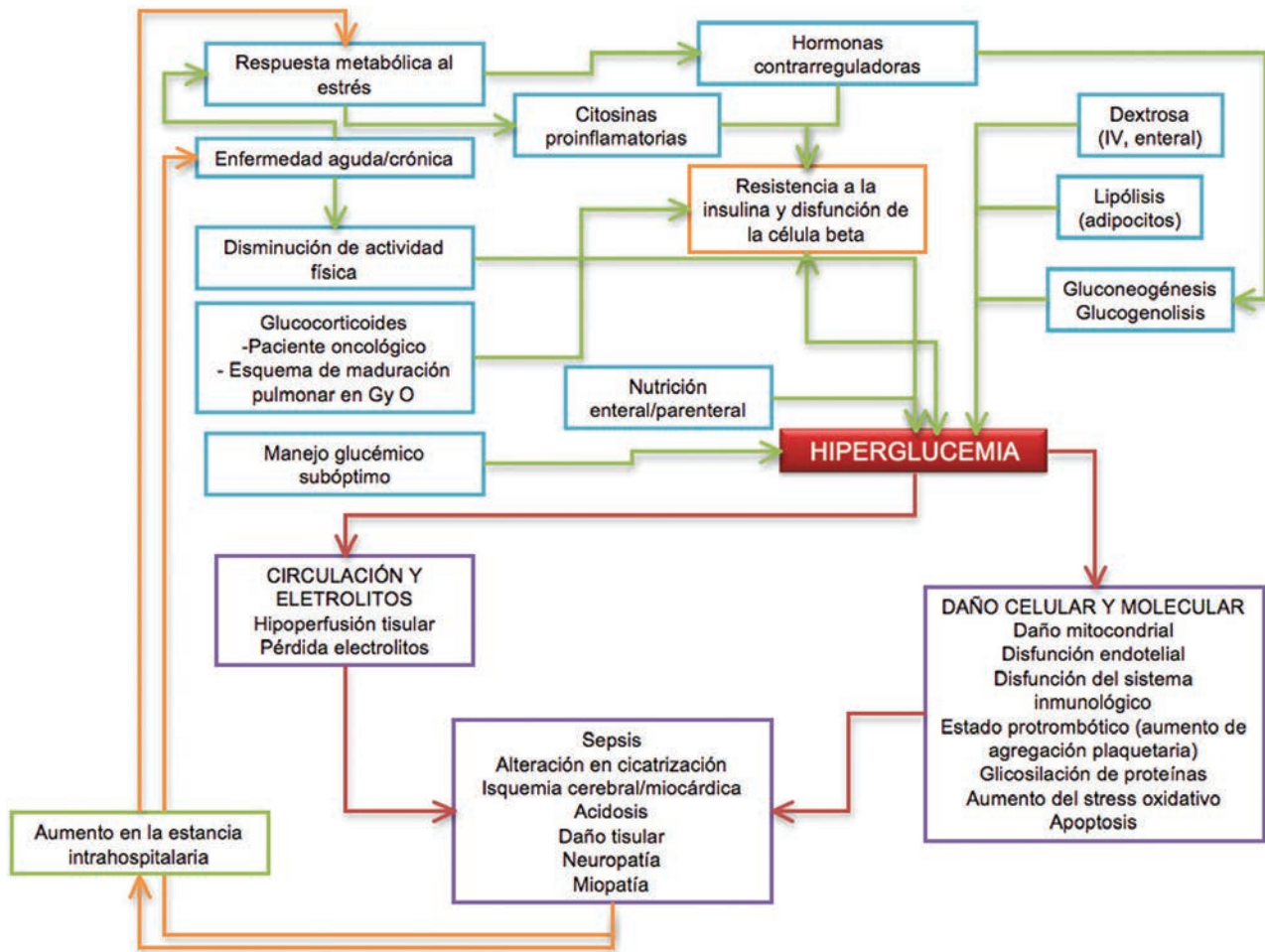


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos sugeridos que se asocian con el deterioro del control glucémico en el ámbito hospitalario.

inmunitario, disfunción en la quimiotaxis de neutrófilos con la consecuente alteración en la fagocitosis, disfunción endotelial, estado protrombótico, daño neuronal asociado con la isquemia cerebral y con aumento del estrés oxidativo. **NE:Ia**^{7,23} Además, la hiperglucemia *per se* genera mayor resistencia a la insulina.

3. Todo lo anterior contribuye a una respuesta proinflamatoria, mayor vulnerabilidad a las infecciones y a la disfunción orgánica múltiple. **NE:Ib**^{19,24}

La administración de insulina puede prevenir varios de los efectos adversos asociados con la hiperglucemia. La insulina puede suprimir la generación de especies reactivas de oxígeno, inducir vasodilatación, inhibir la lipólisis, reducir los ácidos grasos libres, inhibir la agregación pla-

quetaria y disminuir la respuesta inflamatoria. **NE:Ib**^{20,25,26} Por lo tanto, la administración de insulina juega un papel primordial en la prevención de los riesgos asociados con la hiperglucemia.

4. IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

La población con hiperglucemia durante la hospitalización es heterogénea y puede clasificarse en:

a) De acuerdo con el tipo de pacientes:

- Con diabetes mellitus tipo 2 preexistente: diabetes ya diagnosticada y mal tratada o descontrolada.
- Pacientes sin diagnóstico previo: diabetes no diagnosticada en el paciente con diabetes mellitus tipo

2 que llega a la sala de urgencias con hiperglucemia y con síntomas asociados, como la pérdida de peso, deshidratación y cetosis.

- Pacientes con hiperglucemia por estrés: respuesta fisiológica por resistencia a la insulina, glucogenólisis y aumento de neoglucogénesis por catecolaminas, cortisol, glucagón y citocinas.

b) Según el tipo de hospitalización:

- Corta estancia
- Electiva
- Urgente
- Posquirúrgica
- Paciente en estado crítico

Umpierrez y colaboradores observaron que 38% de los pacientes hospitalizados tuvieron un cuadro de hiperglucemia, de los que 26% tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus y 12% no tenía el antecedente. **NE:Ib**²⁷ A la vez, reportaron los siguientes datos en cuanto a porcentajes de hiperglucemia en pacientes hospitalizados según el servicio y concentraciones de glucosa: **NE:Ib**²⁷

- | | |
|------------------------------------|-----------|
| • Salas de Medicina/Cirugía: | 38% |
| • Unidad de cuidados intensivos: | 29 a 100% |
| ° Episodios de glucosa > 110 mg/dL | 100% |
| ° Episodios de glucosa > 200 mg/dL | 31% |
| ° Glucemia promedio > 145 mg/dL | 39% |

Asimismo, en un análisis para evaluar el porcentaje de pacientes con hiperglucemia al ingreso de acuerdo con los diferentes servicios hospitalarios, se encontró lo siguiente:²⁸⁻³⁰

- | | |
|---------------------------|-----|
| • Medicina interna | 94% |
| • Cirugía plástica | 90% |
| • Traumatología | 71% |
| • Unidad de choque-trauma | 53% |

De manera general se acepta que la hiperglucemia es un marcador de mal pronóstico debido a que se asocia con mayor riesgo de complicaciones, estancia hospitalaria más prolongada, elevada tasa de admisión a la unidad de cuidados intensivos, y a mayor frecuencia de infecciones, trastornos de la cicatrización, discapacidad y muerte (Figura 2). También se ha demostrado que existe peor pronóstico y mayor mortalidad en pacientes con hiperglucemia y diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada previamente, **NE:IIb**³¹ además de que los nuevos pacientes

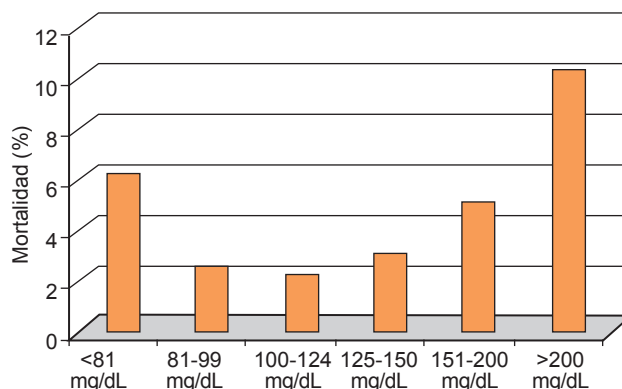


Figura 2. Relación entre concentraciones de glucemia al ingreso y mortalidad a los 30 días. Modificada de Graveling AJ, Frier BM. Review: Does hypoglycaemia cause cardiovascular events? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010;10:5-13.

hiperglucémicos tienen una estancia hospitalaria más larga y mayor probabilidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. **NE:Ib**²⁷

Los factores que incrementan la mortalidad en el paciente hospitalizado con hiperglucemia son: angina inestable, infarto agudo de miocardio (diversos estudios han reportado que en los pacientes que tienen su primer infarto agudo de miocardio, hasta 70% habían tenido hiperglucemia), arritmias, insuficiencia respiratoria (antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hemorragia del tubo digestivo, neumonía, sepsis, insuficiencia renal o hepática, evento vascular cerebral, ingreso por cirugía digestiva o fracturas y embolismo pulmonar. **NE:IIa**^{31,32}

Entre las situaciones relacionadas con alto riesgo de hipo e hiperglucemia severa durante la estancia hospitalaria están:²

1. Cambios frecuentes en el tipo de alimentación con variaciones en el aporte calórico (nutrición enteral, parenteral o por vía oral). **NE:IIa**³³
2. Cambios en el tratamiento farmacológico (corticosteroides, vasopresores, etc.) **E:III**³⁴
3. Uso inapropiado de insulina: dosis mayores o uso de insulinas rápidas sin que el paciente tenga alimentación. **NE:IIa**³³
4. Uso de fármacos, como β bloqueadores, quinolonas, esteroides, aminos simpaticomiméticas.
5. Comorbilidades como insuficiencia renal, hepática, cardíaca, secuelas de evento vascular cerebral, desnutrición, sepsis, edad avanzada. **E:IIb**³⁵
6. Alteraciones en el estado de alerta.

7. Errores en la prescripción de insulina y no seguir un protocolo estandarizado en los servicios y la falta de supervisión en los mismos.

La hipo y la hiperglucemia severas son causa de mayor estancia hospitalaria; sin embargo, la frecuencia con la que sobrevienen es diferente (Figura 3).³⁶

5. OBJETIVOS EN EL CONTROL METABÓLICO EN HOSPITALIZACIÓN

Las metas de las concentraciones de glucemia en el paciente hospitalizado establecidas por la Asociación Americana

de Endocrinólogos Clínicos (AACE) en el 2009² y por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en el 2011 (Cuadros 2 y 3) son las siguientes:³⁷

- En pacientes críticamente enfermos los rangos del control glucémico se deben encontrar entre 140 y 180 mg/dL. **GR:A**
- Pueden sugerirse niveles más estrictos de control, como 110 a 140 mg/dL, en cierto grupo de pacientes, siempre y cuando el riesgo de hipoglucemia sea bajo. **GR:C**
- En pacientes que no estén críticamente enfermos no existe evidencia clara de los límites de glucemia a controlar. Sin embargo, si el tratamiento es con insulina, la glucosa plasmática en ayuno debe ser menor de 140 mg/dL y la glucosa aleatoria menor de 180 mg/dL. En pacientes con comorbilidades graves pueden ser apropiadas concentraciones menos estrictas. **GR:E**

6. PROTOCOLO DE ATENCIÓN EN URGENCIAS

El principal objetivo es proporcionar el cuidado apropiado al paciente diabético que acude con hiperglucemia grave. Ésta se define como la elevación de la glucemia plasmática, casi siempre superior a 250 mg/dL, que se asocia con alteración en otros órganos del organismo. Inicialmente, se considera que la cetoacidosis diabética la padecen, sobre todo, adultos jóvenes entre 21 y 38 años,³⁸ mientras que el estado hiperosmolar hiperglucémico es más frecuente en adultos con edad promedio de 60 años.³⁹

En el servicio de Urgencias se presentan diversos escenarios clínicos, donde la poliuria, polidipsia, fiebre, vómito y pérdida de peso, se traducen en deshidratación severa con hipovolemia, cetoacidosis con dolor abdominal y manifestaciones de acidosis metabólica⁴⁰ y aumento de la osmolaridad con alteración del estado de alerta.⁴¹

Cuadro 2. Recomendaciones de la AACE/ADA para el manejo de la glucemia durante la hospitalización (no UCI)

- Mantener las concentraciones de glucosa < 140 mg/dL antes de los alimentos y evitar niveles de glucosa al azar mayores a 180 mg/dL
- Se considera hipoglucemia a las concentraciones de glucemia < 70 mg/dL e hipoglucemia severa a niveles < 40 mg/dL
- Para evitar la hipoglucemia se debe reevaluar la dosis de insulina si las concentraciones de glucosa son menores a 100 mg/dL

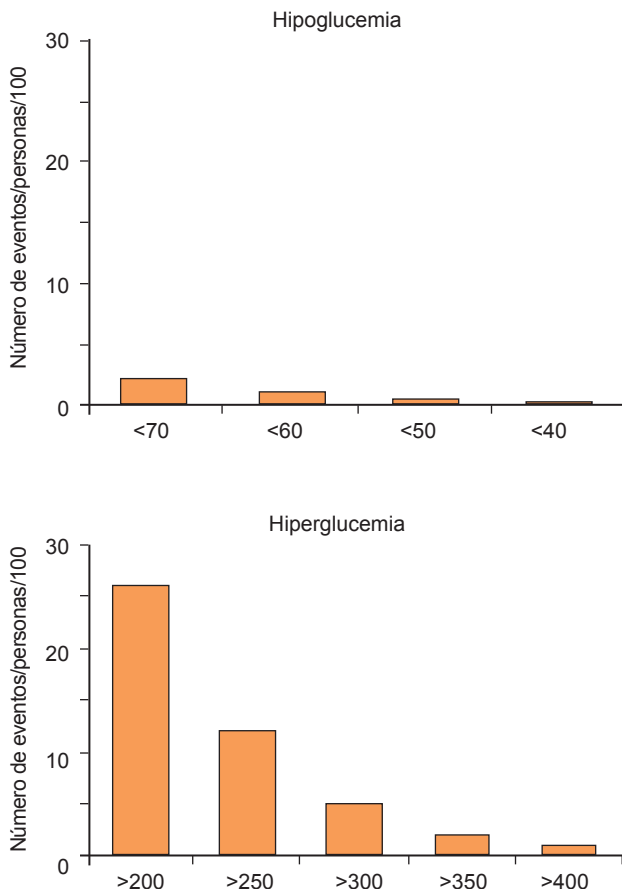


Figura 3. Prevalencia de hipo e hiperglucemia durante la estancia hospitalaria de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Modificada de: Antidiabetic therapy before and 1 year after discharge for patients manifesting in-hospital hyperglycemia. *Postgrad Med* 2009;121(3):61-66.

Cuadro 3. Recomendaciones de la AACE/ADA para el control de la glucemia en la unidad de cuidados intensivos

- Iniciar la terapia con insulina IV con concentraciones de glucosa mayores de 180 mg/dL
- Mantener las concentraciones de glucemia entre 140 a 180 mg/dL
- Las concentraciones de glucemia entre 110 a 140 mg/dL pueden ser apropiados en pacientes seleccionados (pacientes quirúrgicos, pacientes con SICA, pacientes con nutrición parenteral)
- Evitar las concentraciones de glucosa < 110 mg/dL o > 180 mg/dL

No recomendado < 110 mg/dL	Aceptable 110 a 140 mg/dL	Recomendado 140 a 180 mg/dL	No recomendado > 180 mg/dL
-------------------------------	------------------------------	--------------------------------	-------------------------------

Es vital establecer prioridades: primero debe excluirse que el paciente se encuentre inestable, de ser así, se debe asegurar la vía aérea, además de adecuar la ventilación, estado circulatorio, gasto urinario y buscar datos de enfermedad tromboembólica venosa. Puesto que no es el objetivo de esta guía se sugiere acceder a las recomendaciones de reanimación básica del manual ACLS.⁴²

Mientras se evalúa la presentación clínica (Cuadro 4)⁴³ debe interrogarse al paciente para saber si sabía que tenía diabetes mellitus tipo 2, lo que puede sugerir la suspensión de hipoglucemiantes orales o inyectables; en caso de no saberse diabético se requiere la confirmación por laboratorio; saber si está ingiriendo fármacos que inducen hiperglucemia, como los esteroides, diuréticos o beta bloqueadores. Este rápido interrogatorio también debe ayudar a distinguir los factores precipitantes o comorbilidades que incrementen el riesgo de complicaciones. **CGE**

Además de la presentación clínica debe determinarse la complicación aguda predominante (Cuadro 4)⁴³ y, por supuesto, deben considerarse otras causas. En el caso de la cetoacidosis diabética el diagnóstico diferencial incluye: cetoacidosis alcohólica, cetoacidosis por ayuno, acidosis láctica asociada o no con insuficiencia renal e ingestión de salicilatos, etilenglicol o metanol. Para los estados hiperosmolares hipertónicos deben excluirse los producidos por diabetes insípida, diarrea, diuréticos u obstrucción intestinal. **CGE**

Enseguida se detallan algunas situaciones en la atención inicial del paciente con hiperglucemia grave:

1. Asegurar el acceso venoso periférico del mayor calibre posible. **NE:IIa**⁴⁴

- a. La vía venosa central (acceso subclavio o yugular) o catéter largo periférico no se convierten en prioridad a menos que no pueda obtenerse una vía periférica o deban infundirse fármacos, electrolitos y líquidos con precaución.⁴⁵

2. El panel paraclínico prioriza algunas pruebas para la toma de decisiones en tiempo:

a. Inmediatas:

- i. Gasometría arterial o venosa, si el paciente no sufre alguna neumopatía no hará diferencia el tipo de muestra. Los gasómetros actuales miden el pH, oximetría, ácido láctico, glucemia y electrolitos en un tiempo muy breve;⁴⁶ de no contar con éste, debe determinarse la glucometría y cetonas urinarias.
- ii. Electrocardiograma (ECG) para la búsqueda de hiper o hipokalemia,⁴⁷ cardiopatía isquémica y arritmias.

b. Primeros 30 minutos:

- i. Biometría hemática
- ii. Química sanguínea
- iii. Electrolitos séricos (ES)
- iv. Examen general de orina

c. Primeros 30 a 60 minutos:

Otros estudios, dependiendo del motivo de descontrol y del diagnóstico de ingreso, por ejemplo, enzimas cardíacas, telerradiografía de tórax, etc.

3. Iniciar reanimación hidroelectrolítica, preferentemente en el siguiente orden:

- a. La primera meta es corregir el déficit de volumen, después manejar la alteración del potasio sérico, el déficit de insulina que produce la hiperglucemia y evitar otras complicaciones.⁴⁸
- b. Se recomienda la administración de solución salina al 0.9% hasta mejorar el estado circulatorio-urinario y contar con los valores de los ES. Esta rehidratación tiende a restaurar la tonicidad efectiva en el espacio intravascular con menor movimiento de agua libre, disminución de la glucemia, mejora la respuesta a la insulina y la perfusión de órganos vitales.⁴⁸
- c. Es probable que la rehidratación requiera alrededor de 5 litros en caso de cetoacidosis diabética y 10 en caso de EHH; así, la cantidad y velocidad de restitución dependerá de la severidad del déficit hídrico y del estado cardiopulmonar. **NE:IIb**⁴⁹

Cuadro 4. Diagnóstico diferencial entre cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico

Presentación clínica		
<i>Motivo de consulta</i>	<i>Cetoacidosis diabética</i>	<i>Estado hiperosmolar hiperglucémico</i>
Dolor abdominal	+++	-
Vómito	+++	-
Deshidratación	++	+++
Signo de Kussmaul	+++	-
Alteración del estado de alerta	+	+++
Poliuria	+	+++
Polidipsia	+	+
Fiebre	+	+
Pérdida de peso	+	+
Diagnóstico		
Glucemia	> 250 mg/dL	> 600 mg/dL
Cetonuria	+++	+
Bicarbonato sérico	< 15	> 15
pH	< 7.30	> 7.30
Brecha aniónica	> 12	< 12
Na – (Cl + HCO ₃)		
Osmolaridad		> 320
2Na + (Glu/18) + (BUN/2.8)		

Modificada de Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, *et al.* Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:131-153.

- d. El consenso de grupo de expertos (**CGE**) no recomienda la administración de solución Hartman, almidones, gelatinas o soluciones con albúmina para la rehidratación del paciente, pero sí tener cuidado con la solución salina en exceso porque puede generar hipercloremia.
- e. Se recomienda utilizar la vía oral cuando está disponible o infundir líquidos por sonda nasoyeyunal. **CGE**
- 4. Infusión de potasio**
 - a. La disminución del pH en 0.01 se refleja con elevación de potasio sérico en 0.5 mEq/L, así, la corrección del pH lo disminuirá en la misma proporción. Seguido de la rehidratación se recomienda la reposición de potasio por vía intravenosa (IV) cuando se reportan < 5.0 mEq/L o si hay cambios electrocardiográficos sugerentes y más agresivamente cuando la hipokalemia es menor (< 3.3 mEq/L).
- 5. Administración de insulina**
 - a. La infusión puede comenzar si el potasio sérico es > 5.0 mEq/L.
- b. Para evitar complicaciones osmolares o de hipoglucemia se recomienda disminuir la concentración de glucosa con un máximo de 50 mg/dL/h, y continuar hasta normalizar la glucemia, la brecha aniónica y la cetonemia. **NE:Ib⁵⁰**
- c. La evidencia muestra que la insulina de acción corta (rápida y ultrarrápida) tiene un efecto similar. **NE:Ib^{48,51,52}**
- d. Una vez preparada una infusión estándar, 1 UI/mL, basta desechar los primeros 20 mL para minimizar la adsorción en las paredes de los equipos de polipropileno. **NE:Ib⁴⁹**
- e. Si el paciente está en estado crítico debe utilizarse la vía intravenosa; si no es así, diversos estudios muestran resultados similares por cualquiera de las dos vías, IV o subcutánea (SC). **NE:Ib^{50,52,53}** Aunque no existe un esquema universal, se ha usado un bolo inicial de 10 UI, seguido de 0.1 UI/kg/h hasta lograr 250 mg/dL, menor a esto la dosis es de 0.05 UI/kg cada 1 a 2 horas.
- 6. Bicarbonato de sodio**

- Su aplicación es controvertida, pero la mayoría de los expertos están de acuerdo en aplicarlo si el pH es menor de 7.1 porque esto altera la contractilidad cardíaca y causa vasodilatación.⁵³
- La infusión de bicarbonato puede movilizar el potasio al interior de la célula y agravar la hipokalemia. **NE:IIa**⁵⁴

7. Valorar la restitución de fósforo y magnesio séricos y vigilar la brecha aniónica.

Los esquemas de las Figuras 4 y 5 muestran el tratamiento de la cetoacidosis diabética y del estado hiperosmolar no cetósico.

Deben evitarse las complicaciones tardías, como: acidosis resistente, congestión cardiopulmonar, edema cerebral

y trombosis venosa. Además, reevaluar al paciente cuantas veces sea necesario y en caso de pobre o difícil control de la hiperglucemia deben buscarse otras causas: abscesos, tratamiento con fármacos con efecto hiperglucemiante, etc. **CGE**

7. PROTOCOLO DE ATENCIÓN EN MEDICINA INTERNA

Metas generales: **CGE**

- Prevenir la hipoglucemia, la pérdida de volumen y los desequilibrios electrolítico y ácido-base
- Proveer una adecuada alimentación
- Evaluar el daño a órgano blanco causado por la diabetes mellitus y sus comorbilidades
- Educar al paciente y a sus familiares

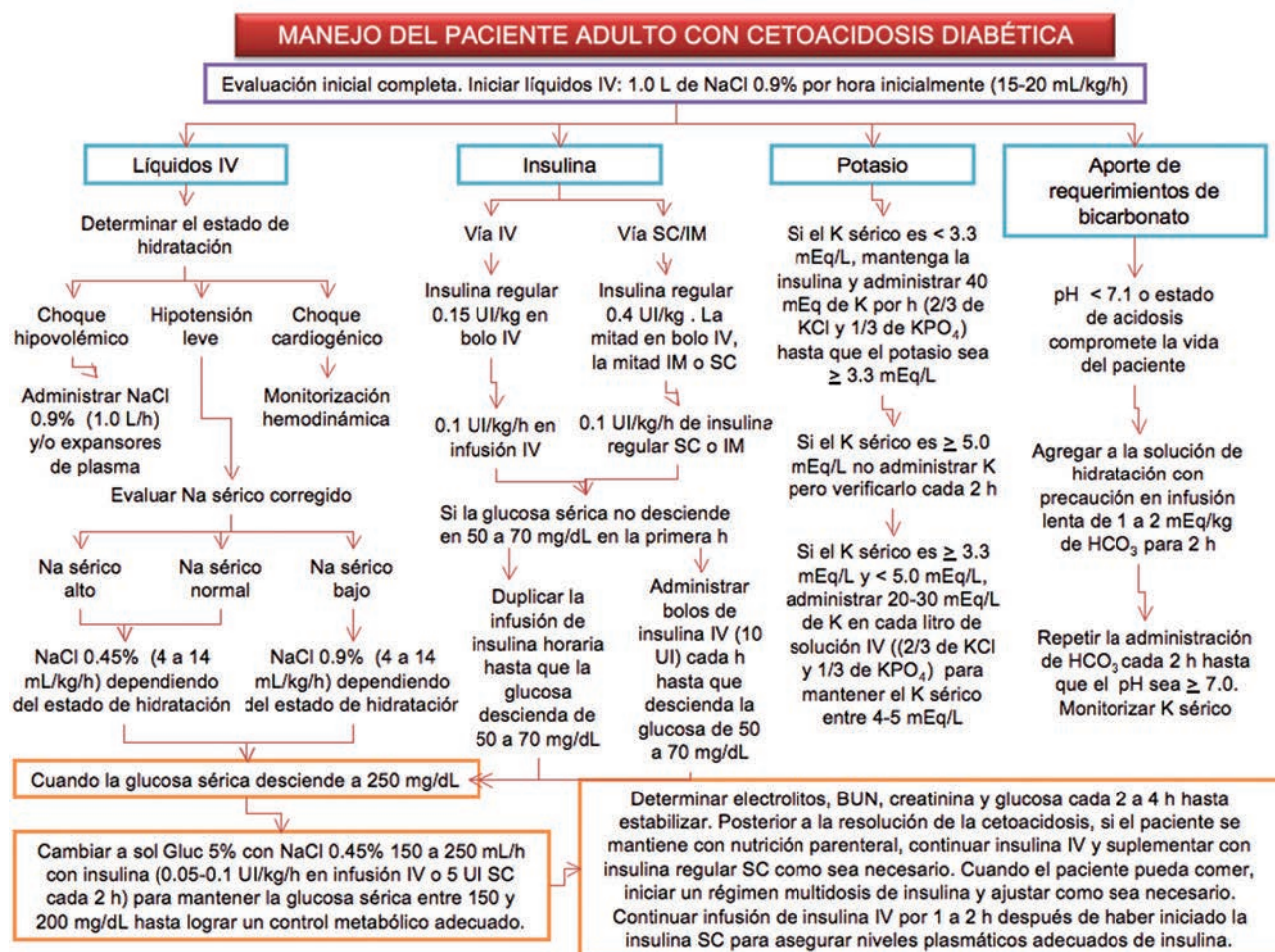


Figura 4. Manejo del paciente adulto con cetoacidosis diabética.

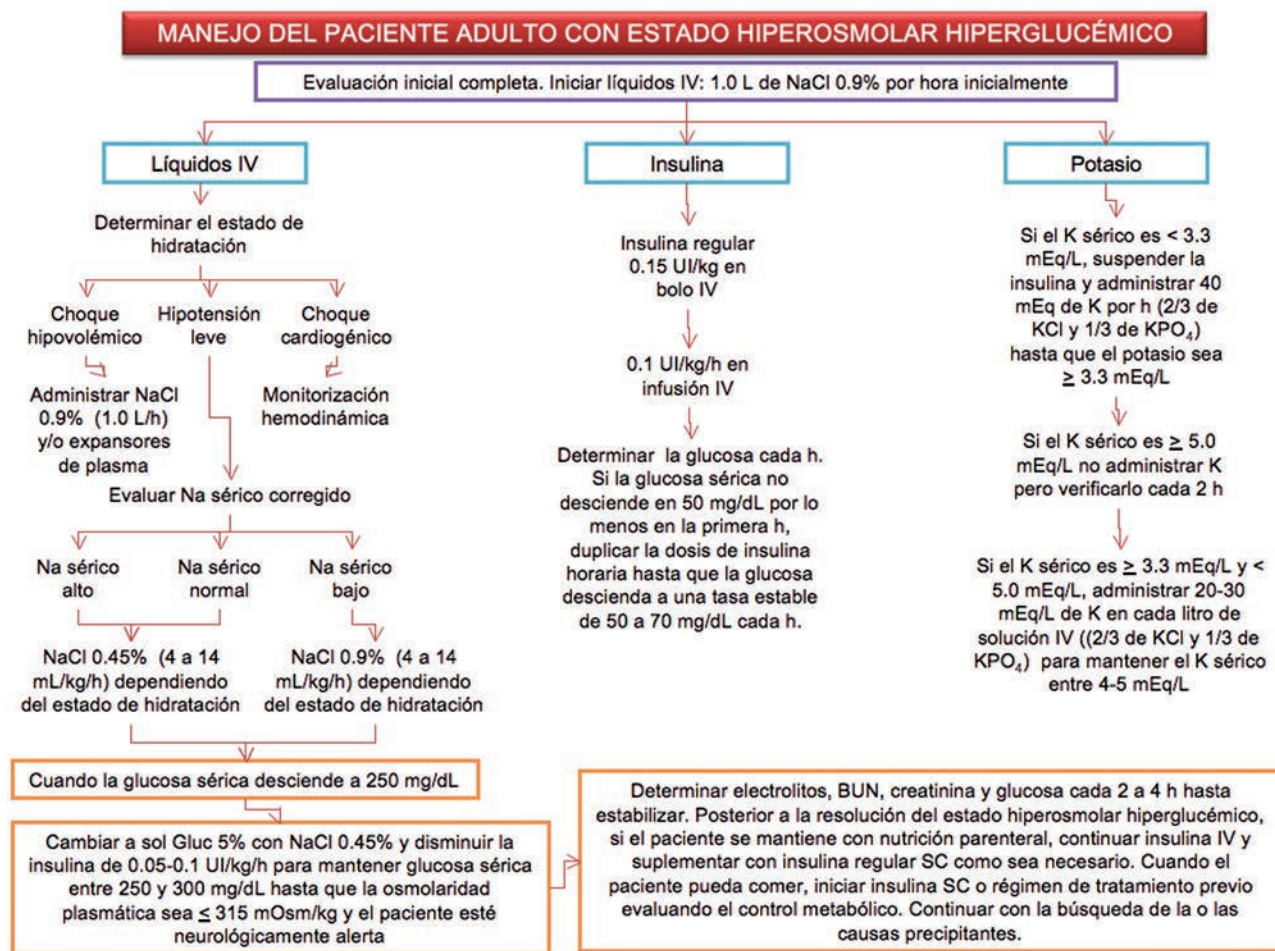


Figura 5. Manejo del paciente adulto con estado hiperosmolar hiperglucémico.

La insulina subcutánea programada es el método preferido para lograr y mantener el control de la glucemia en los pacientes con diabetes o hiperglucemia inducida por estrés, hospitalizados fuera de las unidades de cuidados intensivos. Los componentes recomendados de los regímenes subcutáneos de insulina incluyen: **GR:A**^{7,55}

- Un componente basal
- Un componente nutricional o prandial
- Un componente de corrección

Los pacientes hospitalizados requieren a menudo dosis elevadas de insulina para alcanzar las concentraciones de glucemia deseadas, debido al incremento en la resistencia a la insulina; así, además de los requisitos básicos y prandiales de insulina, éstos requieren a menudo insulina de corrección para el tratamiento de la hiperglucemia. Deben evitarse las dosis repetidas de

insulina de corta duración en bolos de corrección por escala (*sliding scale*) como forma única de tratamiento en pacientes hospitalizados con diabetes, debido a la persistencia de la hiperglucemia y control inadecuado. **NE:Ib**^{2,55} El tratamiento con esquema de insulina basal bolo ha demostrado ser más eficaz que sólo las escalas deslizantes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hiperglucemia. **NE:Ib**⁵⁵

Se recomienda que el esquema basal + bolos esté compuesto por insulina subcutánea de acción corta: insulina rápida o análogos de acción ultracorta (lispro, aspart, glulisina) combinados con una insulina basal (NPH o análogos de larga duración como glargina o detemir), además de apoyo nutricional y dosis de rescate o corrección de insulina cuando no se ha logrado el control de la hiperglucemia. **GR:A**^{29,55}

El tratamiento intensivo con insulina tiene riesgo de hipoglucemia. **CGE**

Los antidiabéticos orales no están indicados en el manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados, **GR:B^{2,7}** por lo que se sugiere suspenderlos al ingreso del paciente al hospital. **CGE**

En diversos ensayos clínicos aleatorizados en donde se compara el régimen basal-bolo vs escala deslizando de insulina, este último ha sido ampliamente superado. **NE: Ib⁵⁵** Sin embargo, existen algunas ventajas de utilizar escalas deslizantes de insulina: simplicidad, bajo riesgo y no requieren de mucha vigilancia. **NE: Ib⁵⁵** Entre las desventajas están: se reacciona de manera tardía ante la severidad de la hiperglucemia, no anticipa la necesidad de mayor cantidad de insulina, es un manejo no proactivo, se minimiza el impacto de la hiperglucemia en la morbilidad y mortalidad hospitalaria y en los costos, además de ser poco fisiológico. **NE: Ib⁵⁵**

Las ventajas de utilizar insulina basal son:⁵⁶

- La concentración de insulina basal se mantiene casi constante durante todo el día. No tiene picos cuando se utilizan glargina o detemir
- Suprime la producción hepática de glucosa entre comidas y durante la noche
- Cubre 50% de los requerimientos por día
- Tiene bajo riesgo de hipoglucemia

Las ventajas del uso de insulina en bolos (prealimentos) son:

- Permite adecuar los requerimientos de insulina rápida para mantener la glucosa normal después de los alimentos
- Limita la hiperglucemia posprandial
- Cubre 10 a 20% del total de requerimientos de insulina en cada comida.

Para realizar el cálculo de dosis de insulina basal + bolos, Lansang y col. recomiendan:

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dieta o antidiabéticos orales:

Dosis diaria de inicio de insulina: **GR:A^{3,55}**

- 0.4 UI/kg/d cuando la glucemia se encuentra entre 140 a 200 mg/dL
- 0.5 UI/kg/d cuando la glucemia se encuentra entre 201 a 400 mg/dL

- 0.3 UI/kg/d cuando existe daño renal (FG < 60/mL/min).

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento previo con insulina: **GR:A³**

- La insulina de inicio debe ser en la misma dosis que el paciente recibía antes del ingreso.

En las dos situaciones anteriores la aplicación del esquema basal-bolo se debe dar:

La mitad de la dosis con una insulina basal y la otra mitad con insulinas de acción corta, dividida en tres bolos preprandiales.

Si el paciente no está recibiendo alimentación por vía oral, la dosis de insulina rápida no se debe administrar.

La dosis basal de insulina se debe administrar cada 24 horas a la misma hora del día.

Algunos autores recomiendan incrementar la dosis en 2 UI de insulina basal cada tres días hasta que la glucosa plasmática de ayuno se encuentre en rangos óptimos.

GR:D⁵⁷

¿Cuándo debe añadirse una dosis suplementaria de insulina de acción corta?

- Si el paciente muestra una adecuada tolerancia a la vía oral y no hay un adecuado ajuste al tratamiento con insulina basal, se debe añadir una dosis de insulina de acción rápida en la columna de “usual” (Cuadro 5). **GR:A⁵⁸**

Cuadro 5. Protocolo de administración suplementaria de insulina de acción rápida

Antes de las comidas: añadir la dosis de corrección de insulina, a la dosis programada de insulina de acuerdo con la estimación de la sensibilidad a la insulina del paciente

Glucosa plasmática (mg/dL)	Sensible a la insulina	Usual	Resistente a la insulina
141 a 180	2	4	6
181 a 220	4	6	8
221 a 260	6	8	10
261 a 300	8	10	12
301 a 350	10	12	14
351 a 400	12	14	16
> 400	14	16	18

- Si el paciente no está recibiendo alimentación por vía oral, se debe añadir una dosis suplementaria de insulina rápida o corta cada 6 horas según la columna de “sensible a la insulina” (Cuadro 5). **GR:A**⁵⁸

Otros autores establecen el cálculo de insulina según ciertas características de los pacientes (Cuadro 6): **GR:D**⁵⁹

Cuadro 6. Cálculo de insulina según ciertas características de los pacientes

Estimación de dosis diaria	Características del paciente
0.3 UI/kg	Bajo peso, edad adulta, hemodiálisis
0.4 UI/kg	Peso normal
0.5 UI/kg	Sobrepeso
≥ 0.6 UI/kg	Obeso, resistencia a la insulina, manejo con glucocorticoides

Se debe administrar la mitad de la dosis diaria de insulina basal (glargina, detemir) y la mitad de la dosis de insulina de acción rápida (lispro, aspart, glulisina): **GR:A**⁵⁵

- Insulina basal: una vez al día, a la misma hora/día
- Insulina rápida: dividida en tres dosis preprandiales equivalentes con glucosa > 140 mg/dL

¿Cómo realizar el cambio de insulina en infusión a subcutánea?

La insulina subcutánea se debe iniciar dos horas antes de discontinuar la infusión de insulina. Para realizar la transición de insulina IV a insulina SC se recomienda el siguiente régimen de insulina basal/bolo: **GR:D**⁶⁰

- En sujetos con diabetes clínicamente estable, se puede realizar la transición según la fórmula siguiente:
- Dosis total diaria de insulina (DTI) = velocidad de infusión de insulina (unidades por hora) durante las últimas 6 horas y multiplicarlas por 4.
- Por ejemplo, la velocidad de infusión de la insulina es de 2 UI/h durante las últimas 6 horas.
- $DTI = 6 \times 2 \times 4 = 48 \text{ UI/24 h}$.
- Se recomienda restar aproximadamente 20% de la DTI al iniciar la transición.
- La mitad de la DTI se deberá administrar como insulina basal: 24 UI menos 20% = aproximadamente 20 UI al día y la otra mitad como insulina de acción rápida (24 UI menos 20%) = 20 UI en

tres dosis, aproximadamente 6 a 7 UI antes de los alimentos.

- Administrar la insulina basal (glargina o detemir) una vez al día a la misma hora.
- La insulina de acción rápida (aspart, lispro o glulisina) se debe dar en tres dosis igualmente divididas antes de cada alimento. No administrar la insulina de acción rápida si el paciente no puede comer, para prevenir la hipoglucemia.
- Medir la glucemia antes de los alimentos y antes de acostarse, si el paciente tolera los alimentos.
- Medir la glucemia cada 4 a 6 h si el paciente está en ayuno.

Para el ajuste de la insulina se recomienda seguir el siguiente manejo: **NE:Ib**⁵⁸

- Glucosa plasmática o en ayuno < 140 mg/dL: no cambiar esquema
- Glucosa plasmática o en ayuno entre 140 y 180 mg/dL: aumentar la dosis de insulina basal en 10% por día
- Glucosa plasmática aleatoria o en ayuno > 180 mg/dL: aumentar la dosis de insulina basal en 20% por día
- Si el paciente presenta hipoglucemia, disminuir 20% la dosis total de insulina.

Está demostrado que los análogos de insulina tienen menor riesgo de generar hipoglucemia. Las insulinas premezcladas no se recomiendan para el inicio o durante el ajuste de dosis debido a su poca flexibilidad, porque la relación de los dos componentes de insulina no puede ser ajustada de manera separada, además de que no es útil cuando se suspende temporalmente la ingestión de alimentos. Algunos autores establecen que si la proporción de insulina de acción rápida e intermedia es similar a las proporciones de mezclas fijas disponibles se pueden utilizar antes del desayuno o la cena. **NE: IV**⁵⁷

Monitoreo

La frecuencia y el horario del automonitoreo de la glucosa plasmática deben ser determinados según las necesidades y los objetivos del paciente: **GR:A**³⁷

- Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se aplican múltiples inyecciones de insulina o están siendo manejados con bomba de insulina: ≥ tres veces al día

- Cuando se hagan adiciones o modificaciones en la terapia el monitoreo debe ser más frecuente
- En pacientes con inyecciones menos frecuentes o con tratamiento oral no se conoce la frecuencia ideal, pero debería ser lo suficiente como para ayudar a alcanzar los objetivos de glucemia
- Se recomienda el monitoreo continuo de la glucosa en los pacientes con riesgo de episodios de hipoglucemia o que los han presentado de manera frecuente
- Se debe mantener la monitorización continua al menos 48 h en todos los pacientes que están recibiendo dosis elevadas de glucocorticoides y que iniciarán manejo con insulina, para evitar hipoglucemia. **GR:IIb**³⁴
- El monitoreo de la glucosa sérica o capilar debe ser cada seis horas si el paciente no está alimentado por vía oral. También se debe realizar en el momento en que el paciente tenga síntomas de hipoglucemia. **NE:Ib**⁵⁸

8. PROTOCOLO DE MANEJO EN EL PERIODO PERIOPERATORIO

Es fundamental el control de la glucemia en el periodo perioperatorio. **NE:III**^{61,62} Muchos pacientes tienen disglucemia en el periodo perioperatorio y ha demostrado ser perjudicial en una gran variedad de escenarios quirúrgicos, donde se incluyen los inherentes a la cirugía general, al trasplante de hígado, a la cirugía vascular periférica y a la cardiotorácica. **NE:III**^{63,64}

La hiperglucemia en el periodo perioperatorio ha sido identificada como un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad intrahospitalaria. **NE:IIa**⁶⁵ En un estudio realizado por Pomposelli se demostró que los pacientes con hiperglucemia > 220 mg/dL en el primer día del posoperatorio tuvieron un riesgo 2.7 veces mayor de infección nosocomial. **NE:IIa**⁶⁶ Asimismo, Latham y col. demostraron que la hiperglucemia que se presentaba en las 48 horas del posoperatorio se asoció con una tasa dos veces superior de infecciones del sitio quirúrgico en pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica, en comparación con los pacientes quirúrgicos que tenían niveles normales de glucosa en sangre. **NE:IIa**⁶⁷

El adecuado control de la glucemia ha demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad entre los pacientes

gravemente enfermos, disminuir las tasas de infección y aumentar la supervivencia posterior a la cirugía cardiotorácica. En un análisis se demostró que el control intensivo de la glucosa se asoció con reducción de 66% en la mortalidad. La mortalidad más baja se observó en pacientes con un nivel medio de glucosa en sangre en el posoperatorio de 150 mg/dL. De hecho, existen reportes que indican que hay disfunción del sistema inmunitario cuando se tiene glucosa plasmática > 150 mg/dL. **NE:IIa**⁶⁶

El adecuado control glucémico en el periodo posquirúrgico inmediato y mediato, reduce el riesgo de infecciones en la herida quirúrgica y de mortalidad en los pacientes diabéticos sometidos a cirugía cardíaca. **NE:IIa**⁶⁸

Procedimientos recomendados para el adecuado control de la hiperglucemia en el periodo perioperatorio **GR:A**⁶⁹

- Todos los pacientes diabéticos recibirán la mitad de su régimen basal de insulina de acción prolongada la noche previa al evento quirúrgico.
- Iniciar la infusión de insulina IV durante el transoperatorio cuando la concentración de glucosa en sangre sea mayor de 180 mg/dL con 1 UI/h.
- Siempre que inicie una infusión de insulina continua IV, ésta deberá ser administrada a través de una bomba de infusión.
- No se administrará ningún medicamento hipoglucemiante por vía oral durante el periodo perioperatorio.
- A todos los pacientes en tratamiento con infusión de insulina continua IV para el control de la hiperglucemia durante el periodo perioperatorio, se les realizarán determinaciones de la glucemia capilar cada hora (Cuadro 7).

Monitoreo

1. Revisar la glucosa cada hora hasta que se estabilice.
2. La glucemia se considera estable cuando tres valores consecutivos están en el límite deseado (140 a 180 mg/dL). Si la glucemia es estable, los controles pueden reducirse a cada dos horas durante cuatro ocasiones y luego cada cuatro horas.
3. Reiniciar los controles de glucosa en sangre cada hora si hay algún cambio en la tasa de infusión de insulina o si el goteo de insulina se reinicia.
4. Si la concentración de glucosa en sangre está cambiando rápidamente (aunque en el límite deseado) o

Cuadro 7. Esquema inicial de infusión de insulina continua intravenosa

Glucemia mg/dL	Insulina rápida (bolos)	Insulina rápida (infusión)
180 a 200	2 UI	2 UI/h
201 a 220	4 UI	4 UI/h
221 a 240	6 UI	6 UI/h
241 a 260	8 UI	8 UI/h
261 a 300	10 UI	10 UI/h
> 301	12 UI	12 UI/h

- Si el paciente tiene antecedentes de diabetes o está en tratamiento con esteroides por vía sistémica, cuando la glucemia esté en el límite de 140 a 180 mg/dL, mantenga la misma velocidad de infusión de insulina.

- Si la velocidad de infusión de insulina sobrepasa de 16 UI/h y persiste una glucemia > 250 mg/dL: 1) Verifique el buen funcionamiento de la bomba de infusión, 2) Verifique que el circuito no tenga obstrucciones, 3) Verifique el sitio de venopunción.

si está en un límite crítico (menor de 65 o mayor de 360 mg/dL), realizar los controles de glucemia cada 30 minutos de ser necesario (Cuadro 8). **GR:A**⁶⁹

La insulina de acción prolongada se reiniciará durante el periodo de transición a las 48 horas del periodo posquirúrgico tardío y de acuerdo con la vía y tipo de alimentación. En un metaanálisis se demostró que el manejo con insulina en infusión en el perioperatorio disminuye la mortalidad pero aumenta la hipoglucemia en los pacientes. **NE:1a**⁷⁰

9. PROTOCOLO DE MANEJO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Existen diversos ensayos aleatorizados de manejo intensivo con insulina en pacientes en la UCI, con resultados controvertidos.

La mayoría no apoya la hipótesis de un beneficio en la supervivencia y algunos han sugerido, incluso, un aumento en la mortalidad por incremento en el riesgo de generar hipoglucemia.^{10,19} En un estudio elaborado por Van den Berghe y col. realizado en pacientes en UCI (con patología médica o quirúrgica), el uso intensivo de insulina para lograr niveles de glucemia entre 80 y 110 mg/dL redujo los

Cuadro 8. Ajustes a la velocidad de infusión de insulina de acuerdo con la glucemia actual

Glucemia actual mg/dL	Velocidad de infusión actual de insulina		
	1 a 3 UI/h	> 3 UI/h	
< 65 mg/dL	Descontinúe la infusión de insulina; administre 50 mL de glucosa a 50% en bolo endovenoso; informe al médico responsable si la concentración de glucosa en sangre es > 65 mg/dL realice control de glucemia cada hora, reinicie infusión de insulina si la glucemia > 150 mg/dL.		
65 a 100 mg/dL	Descontinúe la infusión de insulina; reevalúe la glucemia en una hora; si la glucemia es > 100 mg/dL continúe de acuerdo con la recomendación.		
101 a 125 mg/dL	Disminuya 2 UI/h la velocidad de infusión de la insulina	Disminuya 50% la velocidad de infusión de insulina	
126 a 150 mg/dL	Disminuya 1 UI/h la velocidad de infusión de insulina	Disminuya 2 UI/h la velocidad de infusión de insulina	
	Velocidad de infusión actual de insulina		
	1 a 5 UI/h	6 a 10 UI/h	11 a 15 UI/h
180 a 200 mg/dL	Sin bolo endovenoso; ↑ 1 UI/h a la velocidad de infusión actual	Sin bolo endovenoso; ↓ 2 UI/h a la velocidad de infusión actual	Sin bolo endovenoso; ↓ 2 UI/h a la velocidad de infusión actual
201 a 250 mg/dL	3 UI en bolo endovenoso; ↑ 1 UI/h a la velocidad de infusión actual	5 UI en bolo endovenoso; ↓ 2 UI/h a la velocidad de infusión actual	5 UI en bolo endovenoso; ↓ 2 UI/h a la velocidad de infusión actual
251 a 300 mg/dL	8 UI en bolo endovenoso; ↑ 1 UI/h a la velocidad de infusión actual	8 UI en bolo endovenoso; ↓ 2 UI/h a la velocidad de infusión actual	8 UI en bolo endovenoso; ↓ 2 UI/h a la velocidad de infusión actual
301 a 350 mg/dL	10 UI en bolo endovenoso; ↑ 1 UI/h a la velocidad de infusión actual	10 UI en bolo endovenoso; ↓ 2 UI/h a la velocidad de infusión actual	10 UI en bolo endovenoso; ↓ 2 UI/h a la velocidad de infusión actual
> 350 mg/dL	10 UI en bolo endovenoso; ↑ 2 UI/h a la velocidad de infusión actual	10 UI en bolo endovenoso; ↑ 3 UI/h a la velocidad de infusión actual	10 UI en bolo endovenoso; ↓ 3 UI/h a la velocidad de infusión actual

días de estancia intrahospitalaria, en 34% la mortalidad, en 46% el riesgo de sepsis, en 41% el riesgo de insuficiencia renal en estadio IV, en 50% la necesidad de transfusión sanguínea y en 44% la polineuropatía relacionada con la enfermedad. Además, se estableció que el manejo con insulina se debe iniciar cuando la glucemia se encuentra entre 180 a 200 mg/dL. **NE:Ib**⁷¹ Sin embargo, en un estudio posterior se demostró que el manejo intensivo con insulina redujo significativamente la morbilidad (daño hepático y necesidad de ventilación mecánica) pero no la mortalidad en los pacientes en la UCI. **NE:Ib**⁷² El estudio NICE-SUGAR también demostró que el control intensivo de la glucemia en la UCI aumentaba la mortalidad y la hipoglucemia. El objetivo de mantener una glucosa de 144 a 180 mg/dL genera menor mortalidad que mantener cifras entre 81 a 108 mg/dL. **NE:Ib**¹⁰

Todos los ensayos en los que la meta de concentración de glucemia fue de 80 a 110 mg/dL, mostraron incremento en las tasas de hipoglucemia.¹⁹ A este respecto, las recomendaciones del ACP son: **NE:Ia**³

- No recomienda el uso intensivo de insulina para el control estricto de la glucemia en la UCI en pacientes con o sin diabetes con padecimientos médicos-quirúrgicos.
- Recomienda que se deben manejar niveles de glucemia entre 140 a 180 mg/dL en los pacientes tratados con insulina.

Se sugiere el uso de insulina de acción corta o ultracorta. La basal no tiene indicación en este tipo de pacientes.³

Las recomendaciones de manejo de la AACE/ADA: **GR:A**^{2,3,7}

- No recomiendan el uso con glucemia < 110 mg/dL
- No esperar si las concentraciones son > 180 mg/dL
- Forma de manejo: infusión IV de insulina

Recomendaciones NOPHAL: **NE:III**²⁹

- Paciente hospitalizado en UCI: tener predilección por la insulina en infusión, con regular o análogos de acción ultracorta (lispro, aspart, glulisina).

Recomendaciones CGE:

- El tratamiento intensivo con insulina para el control de la glucemia se asocia con mayor morbilidad por mayor frecuencia de eventos de hipoglucemia. Se debe considerar que los “picos y valles” son lo

que más daño produce al paciente debido a que hay mayor daño endotelial en el glicocáliz. **CGE**

- Las cifras recomendadas son de 140 a 200 mg/dL. **CGE**
- Las insulinas recomendadas para el control son las de acción corta o ultracorta. Si el paciente requiere insulina con bomba de infusión, no debe pasarse a piso de hospitalización.
- El cambio de insulina en infusión IV a SC se deberá llevar a cabo como se describió en el apartado de Medicina Interna. **CGE**

Entre las indicaciones para la infusión de insulina se encuentran:²

- Cetoacidosis diabética, estado hiperglucémico hiperosmolar
- Cirugía cardíaca
- Infarto agudo de miocardio y choque cardiogénico
- Hiperglucemia severa con repercusión hemodinámica que no responde a la insulina subcutánea
- Perioperatorio en algunos casos seleccionados de diabetes mellitus tipo 2 con altos requerimientos de insulina
- Todo paciente en estado de choque debido a que la insulina subcutánea no es efectiva.

El esquema para la infusión de insulina es el siguiente: **GR:D**⁵⁹

1. Preparar la infusión, que puede hacerse de dos formas:

Opción A: solución salina (SS) a 0.9% 250 mL + 250 UI de insulina regular o rápida para tener una solución con concentración de 1 UI de insulina = 1 mL o bien 100 UI/ 100 mL SS a 0.9%.

Opción B: SS a 0.9% 250 mL + 125 UI de insulina regular o rápida para tener una solución con concentración de 1 UI = 2 mL

2. Inicie la infusión generalmente con 1 UI/h (1 mL/h). Casi siempre se requieren de 1 a 5 UI/h para alcanzar la meta. En infarto agudo de miocardio, sepsis severa y choque se requiere aumentar la infusión a 10 UI/h

3. Ajuste la infusión de acuerdo con la glucometría capilar como se muestra en el Cuadro 9.

4. Cuando la glucemia es $\geq$ de 281 mg/dL debe administrarse un bolo IV de 0.15 UI/kg de insulina rápida hasta controlar la resistencia a la insulina

Cuadro 9. Ajuste de infusión según glucometría sérica

Glucosa sérica o capilar (mg/dL)	Infusión (UI/h)
≤ 140	Suspender
141 a 160	2
161 a 180	4
181 a 200	6
201 a 220	8
221 a 250	10
251 a 280	12
≥281	14

5. Vigilar la glucemia cada hora

6. No debe suspenderse intempestivamente la infusión por bomba una vez que se decida pasar al paciente al régimen de insulina subcutánea, ya que ésta tarda al menos cuatro horas en empezar a tener efecto, por lo que la infusión puede suspenderse paulatinamente.

El *American College of Physicians* no recomienda el tratamiento intensivo con insulina para el control estricto de la glucemia en pacientes que no están en periodo perioperatorio o en terapia intensiva. **GR:B**³ Toda estrategia para el control glucémico debe incluir un protocolo de nutrición a través de la vía enteral debido a que el riesgo de hipoglucemia se reduce al mínimo suministrando una provisión continua de sustrato de glucosa. Puede conseguirse con una infusión de dextrosa IV a 5 o 10%, seguida por el inicio de alimentación, preferentemente por vía enteral.

10. PROTOCOLO DE MANEJO EN LA UNIDAD CORONARIA

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en las personas con diabetes.³⁷ En los pacientes con infarto agudo de miocardio, las concentraciones elevadas de glucosa son un predictor independiente de mortalidad en pacientes con y sin diabetes. **NE:Ib**⁷³⁻⁷⁶

En la Figura 6⁷⁷ se muestra la asociación con la mortalidad o recurrencia del infarto agudo de miocardio en “forma de U” de las concentraciones de glucosa al ingreso y a los 30 días en pacientes diabéticos y no diabéticos.

En el estudio CARDINAL se demostró que las elevadas concentraciones de glucosa y la falla para mantenerla en concentraciones adecuadas durante las 24 horas después de que el paciente no diabético tuvo un infarto agudo de miocardio, es un marcador de elevado riesgo de mortalidad. **NE:Ib**⁷⁸ Las concentraciones elevadas de glucosa se

han asociado con infarto de mayor tamaño en pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus que estaban siendo tratados con terapia de perfusión en infarto con elevación del ST.

El estudio DIGAMI (*Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) consistió en el tratamiento hospitalario intensivo en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 o glucosa < 200 mg/dL e infarto agudo de miocardio, con una infusión de insulina-glucosa en 24 h seguida por dosis múltiples SC vs el manejo estándar en pacientes con infarto agudo de miocardio y diabetes mellitus tipo 2. Se demostró que el tratamiento con insulina IV manteniendo valores entre 126 a 196 mg/dL, disminuye el riesgo de sepsis y diálisis, además de una reducción de 29% en la mortalidad a un año y 28% a 3.4 años. **NE:Ib**⁷⁹ En el estudio DIGAMI-2 se evaluaron tres tratamientos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o glucemia > 200 mg/dL e infarto agudo de miocardio. Estos tratamientos consistieron en: infusión rápida de insulina-glucosa en 24 h seguida de insulina subcutánea por tres meses según control glucémico (grupo 1), vs infusión de insulina-glucosa en 24 h seguida de control convencional de glucemia en el paciente que se dio de alta (grupo 2), vs tratamiento metabólico hospitalario convencional y luego alta (grupo 3). Los objetivos de los valores glucémicos fueron de 126 a 180 mg/dL en los grupos 1 y 2 dentro del manejo intrahospitalario, y límites de 90 y 126 mg/dL en el grupo 1 pero en el seguimiento a tres meses. Los resultados no mostraron diferencia significativa en cuanto a morbilidad y mortalidad entre los tres grupos. **NE:Ib**⁸⁰

En el estudio HI-5 (*Intensive Insulin Infusion In Infarction*) la muestra de pacientes fue de quienes tenían glucosa ≥ 140 mg/dL, con o sin historial de diabetes mellitus pero sí de infarto agudo de miocardio. Los pacientes fueron divididos en un grupo que recibió una infusión intensiva de insulina-glucosa para mantener la glucemia entre 72 a 180 mg/dL, otro grupo recibió medicación hipoglucemiante convencional, incluyendo si era necesario, insulina SC. Los resultados no mostraron disminución en la mortalidad a 3 y 6 meses, pero el grupo que recibió la infusión intensiva de insulina-glucosa tuvo menor frecuencia de insuficiencia cardíaca posinfarto y de reinfarcto a los tres meses. **NE:Ib**⁸¹

En un ensayo clínico realizado en pacientes con hiperglucemia posinfarto se demostró que el control

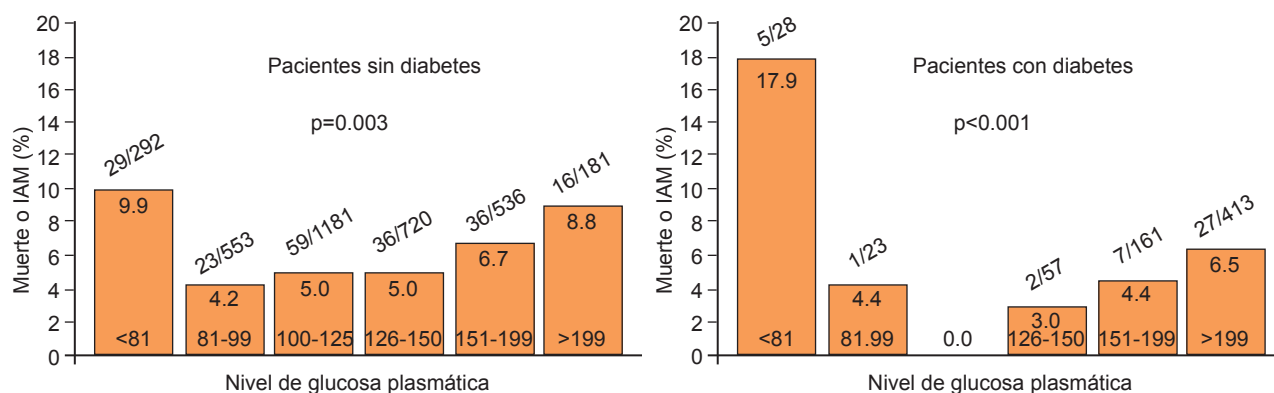


Figura 6. Asociación representada en forma de U de las concentraciones glucémicas al momento de ingreso y su riesgo de generar muerte o infarto agudo de miocardio recurrente. Modificada de Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):178-180.

estricto de la glucosa (80 a 140 mg/dL) en pacientes con infarto agudo de miocardio reduce el estrés oxidativo y el contenido celular de citocinas proinflamatorias en el miocardio isquémico, en comparación con el grupo de manejo convencional (glucosa entre 180 a 200 mg/dL), lo que disminuye la apoptosis y mejora la remodelación miocárdica.⁸² Sin embargo, se ha demostrado que la hipoglucemia que se presenta sin previo manejo de insulina en pacientes posinfarto se asocia a la mayor mortalidad en comparación con la hipoglucemia debida al control intensivo de insulina. **NE:IIb**⁸³

Las recomendaciones del Comité de diabetes, del Consejo de nutrición, actividad física y metabolismo de la Asociación Americana del Corazón, son:

- La medición de la glucosa debe ser parte de la evaluación inicial de laboratorio en pacientes con sospecha o confirmación de un síndrome isquémico coronario agudo (SICA). **NE:Ia**²⁰
- En pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos con SICA, las concentraciones de glucosa deben monitorizarse en forma estrecha. Es razonable considerar el control intensivo de la glucosa en pacientes con hiperglucemia severa (glucosa en plasma >180 mg/dL), independientemente de la historia previa de diabetes. **GR:B**²⁰
- Aunque los esfuerzos para optimizar el control de la glucosa pueden considerarse en pacientes con grados más leves de hiperglucemia, la información relativa al beneficio de este abordaje no es aún

definitiva y se necesitan ensayos clínicos aleatorizados en el futuro en pacientes con SICA, para establecer si mejora el resultado. La meta precisa del tratamiento aún no se ha establecido. Hasta que se cuente con mayor información, la aproximación a la normoglucemia parece ser una meta razonable (rango de glucosa plasmática de 90 a 140 mg/dL), en tanto se evite la hipoglucemia. **GR:C**²⁰

- La insulina administrada en infusión intravenosa es, en la actualidad, el método más eficiente para controlar la glucemia en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos coronarios (UCIC). Se han desarrollado protocolos efectivos de infusión de insulina y monitoreo de la glucemia en otras poblaciones de pacientes. Se debe tener cuidado para evitar la hipoglucemia, misma que ha mostrado un impacto pronóstico adverso. **GR:B**²⁰
- Los pacientes con SICA con hiperglucemia pero sin historia previa de diabetes, deberán tener una evaluación posterior (antes del egreso hospitalario) para establecer la gravedad del trastorno metabólico. Esta evaluación puede incluir la medición de glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada (HbA1c) y en algunos casos, una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTOG) después del egreso. **GR:B**²⁰
- Antes del egreso se deben establecer planes para el control adecuado de la glucosa en la consulta externa en los pacientes con diabetes establecida,

los recién diagnosticados con diabetes o en quienes tienen evidencia de resistencia a la insulina. **GR:C**²⁰

Recomendaciones ACCF/AHA

Entre las recomendaciones del año 2007 que se modificaron en el 2011, se encuentran:

- En pacientes con AI/infarto agudo de miocardio SST (angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del ST) y diabetes mellitus, es razonable usar un esquema basado en insulina para mantener las concentraciones de glucemia en niveles menores de 180 mg/dL, para evitar la hipoglucemia en pacientes hospitalizados con AI/infarto agudo de miocardio SST con una evolución complicada o no. **GR:B**⁸⁴

11. PROTOCOLO DE MANEJO EN OBSTETRICIA

La diabetes mellitus gestacional es una de las complicaciones médicas más comunes del embarazo. Durante los últimos 10 años ha aumentado el número de mujeres en edad reproductiva que la padecen debido a la elevada prevalencia de obesidad y sobrepeso. Se estima que su frecuencia en México es de 6 a 12%, con reportes en el Instituto Nacional de Perinatología (INPER) de hasta 19%.⁸⁵⁻⁸⁷

Es importante considerar que la diabetes mellitus gestacional representa una mezcla de mujeres con pruebas de tolerancia a la glucosa alteradas durante el embarazo y mujeres con diabetes mellitus pregestacional no diagnosticada. En 90% de los casos la alteración desaparece al término del embarazo; sin embargo, de 15 a 60% de las mujeres tendrán diabetes mellitus tipo 2 entre 5 a 15 años después de la terminación del embarazo.

Recomendaciones:

- La meta en la glucosa sanguínea durante el embarazo es de entre 60 a 90 mg/dL en ayuno y menor de 140 mg/dL una hora posprandial o menor a 120 mg/dL dos horas posprandiales. **GR:B**^{88,89}
- Los análogos de insulina lispro y aspart, así como la insulina humana de acción rápida y la insulina de acción intermedia (NPH) se han utilizado en el embarazo demostrando efectividad y seguridad clínica, el transporte a través de la placenta es mínimo y no

se ha informado teratogenicidad. **NE:Ib** Hay menos episodios de hipoglucemia, y mejor control de la glucemia posprandial.⁸⁹

- Aunque los análogos de acción prolongada como insulina glargina se han estudiado en el embarazo, en estos momentos no se cuenta con la indicación de los análogos de insulina de acción prolongada en esta etapa.^{88,89,90}
- Toda paciente con descontrol metabólico (glucemia en ayuno mayor a 140 mg/dL o posprandial a la hora mayor o igual a 180 mg/dL requiere atención hospitalaria para control metabólico. **GR:C**⁸⁹
- En las pacientes embarazadas con tratamiento con insulina que requieran esteroides al final del embarazo para la maduración pulmonar del feto, se les deberá realizar ajuste de insulina o valorar el inicio de ésta, con un estrecho monitoreo de la glucosa, para lo cual se optará por el internamiento de la paciente. **GR:B**⁸⁹
- Manejo durante el trabajo de parto y el nacimiento: **GR:C**^{89,91}
 - La glucosa capilar debe ser monitoreada cada hora
 - Mantener la glucemia entre 80 y 120 mg/dL
 - Iniciar infusión de insulina de acción corta IV a 2 UI/h cuando la glucosa sea mayor a 140 mg/dL (50 UI de insulina en 50 mL de solución salina a 0.9%) a 2 mL por hora (con bomba de infusión)
 - Si no se cuenta con bomba de infusión: aplicar la insulina en bolo IV cada hora de acuerdo con los requerimientos
 - Si la glucemia es menor de 70 mg disminuir la dosis de insulina a 0.5 a 1.0 UI/h
 - Si la glucemia es mayor o igual a 140 mg/dL incrementar la insulina 0.5 UI/h
 - Después del alumbramiento, disminuir la infusión de insulina a 0.5 UI/h
 - Para cambiar la insulina IV a SC, la insulina IV deberá suspenderse 30 minutos antes de iniciar la dosis de insulina subcutánea.
- Manejo posparto:⁸⁹

Se debe suspender la insulina en el puerperio inmediato en las mujeres con diabetes mellitus gestacional. En las pacientes diabéticas en las que se incrementaron los requerimientos de insulina durante el embarazo, se deberá reducir la dosis de ésta inmediatamente después

del alumbramiento y ajustar la dosis de insulina con base en el monitoreo de la glucosa. **NE:III**⁸⁸

Las pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento previo al embarazo con glibenclamida o metformina, podrán reiniciar su tratamiento en el puerperio inmediato siempre y cuando no estén lactando. **GR:D**⁸⁹

En las pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o diabetes mellitus gestacional que hayan requerido más de 20 UI al día al final del embarazo, se deberá reiniciar el manejo con insulina. En las primeras 24 a 48 horas por lo general no requieren insulina, después de este lapso se necesita generalmente 30 a 50 % de la dosis utilizada al final del embarazo, que deberá reajustarse con el monitoreo de la glucemia. **GR:D**⁸⁹

12. HIPOGLUCEMIA

Se define como hipoglucemia a una glucosa plasmática < 70 mg/dL.^{37,92} Se considera hipoglucemia severa cuando se encuentra la glucemia central ≤ 50 mg/dL, aunque algunos autores la consideran como ≤ 40 mg/dL.⁹³

Se define evento hipoglucémico severo sintomático al que requiere asistencia médica, cuya relación fisiopatológica es con glucemias inferiores a 50 mg/dL y cuya resolución se presenta rápidamente con la administración de glucosa oral o IV o con la aplicación de glucagón SC o intramuscular (IM).⁹³ Se define evento hipoglucémico severo sintomático esporádico aquel que cede con carbohidratos, con glucemias esporádicas menores a 50 mg/dL y que requiere asistencia no especializada.⁹² Hipoglucemia asintomática se define como un estado que cursa con más de 30 minutos consecutivos de glucemia con valores inferiores a 50 mg/dL, detectados solamente por sistemas de monitoreo continuo de glucosa.⁹²

Desde el punto de vista clínico la hipoglucemia se define utilizando la tríada de Whipple como: un valor bajo de glucosa en sangre, síntomas de hipoglucemia y resolución de dichas manifestaciones con la corrección de la glucemia.⁹⁴ Durante la hipoglucemia se dan intensas respuestas fisiológicas, cuyo objetivo fundamental es mantener los suplementos endógenos de glucosa en el sistema nervioso central y promover la producción hepática de glucosa; esta respuesta se manifiesta por síntomas autonómicos y neuroglucopénicos (Figura 7).⁹⁵

La actividad adrenérgica incrementada y la secreción de otras hormonas y péptidos como la endotelina, potente

vasoconstrictor, tienen efectos en la hemorreología intravascular, la coagulabilidad y la viscosidad plasmática. La hiperviscosidad se presenta durante la hipoglucemia a partir de un incremento en la concentración eritrocitaria, mientras que la hipercoagulabilidad es promovida por activación plaquetaria e incremento de los factores VIII y de von Willebrand. La función endotelial puede estar afectada durante la hipoglucemia, a partir de incremento de las concentraciones de proteína C reactiva, movilización y activación de neutrófilos y la propia activación plaquetaria.⁹⁶

Además, existen cambios hemodinámicos como aumento en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial sistólica, disminución de la presión central, incremento de la contractilidad miocárdica con aumento de la fracción de eyección, además de disminución en las resistencias periféricas. **NE:IIb**⁹⁷ Todos estos cambios fisiológicos generan un elevado riesgo cardiovascular.

En la Figura 8 se muestra cómo la respuesta inicial en la hipoglucemia es la inhibición de la secreción de insulina seguida por la secreción de hormonas contrarreguladoras, donde el glucagón y la adrenalina son las que ejercen mayor efecto. **NE:IIa**^{98,99}

La primera hormona contrarreguladora en secretarse es la epinefrina, la que, junto con la noradrenalina, ejercen evidentes efectos cardiovasculares. **NE:IIb**¹⁰⁰

El estudio ACCORD y algunos otros estudios demostraron que los pacientes diabéticos que experimentan un episodio hipoglucémico severo tienen incremento en el riesgo de mortalidad. **NE:IIb**^{93,95} Un estudio retrospectivo de cohorte de pacientes admitidos en los hospitales encontró que la aparición de uno o más episodios de hipoglucemia se asocia con aumento en los días de estancia hospitalaria, incremento en la mortalidad hospitalaria hasta en 85% y en 66% de la mortalidad a un año. **NE:IIb**¹⁰¹

Entre los factores de riesgo comunes que generan hipoglucemia durante la estancia hospitalaria se encuentran:

- * Pérdida del horario de aplicación de insulina
- * Manejo intensivo con insulina **NE:IIb**^{93,95}
- * Pérdida del horario de la dieta o disminución de la ingesta
- * Toma de hipoglucemiantes orales sin disciplina alimentaria **NE:IIb**¹⁰²
- * Historia de hipoglucemia severa **NE:IIb**¹⁰³
- * Alteraciones del estado de alerta o anestesia general

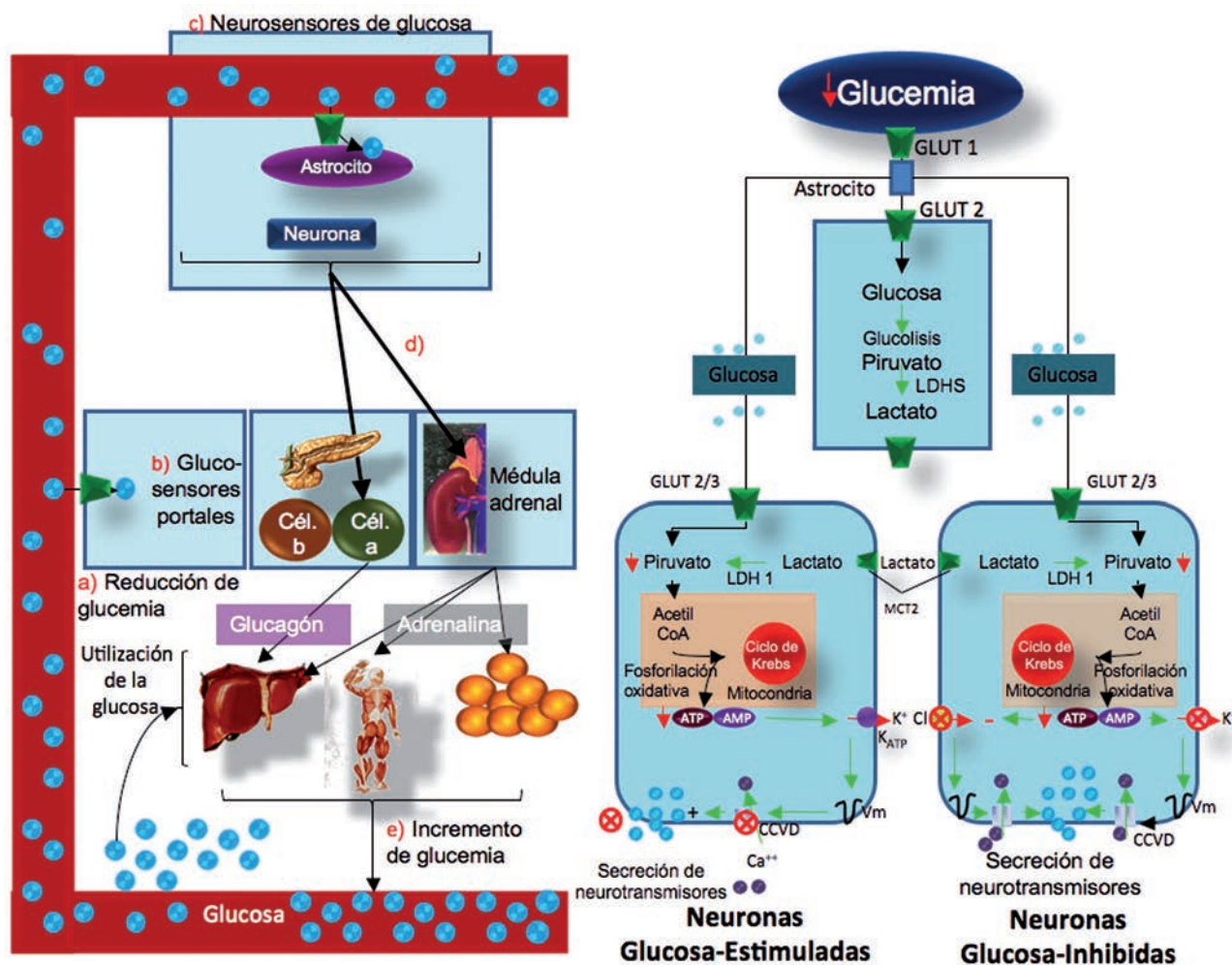


Figura 7. Respuesta fisiológica de hipoglucemia.

- * Reducción espontánea de la ingestión
- * Indicación médica de NPO (nada por vía oral)
- * Transportación inesperada o cambio de servicio
- * Enfermedad crítica: sepsis, traumatismo, insuficiencia cardíaca, renal o hepática, neoplasia maligna
- * Edad mayor a 60 años

Factores de riesgo menos comunes que generan hipoglucemia en el hospital:

- * Deficiencias endocrinas (cortisol, hormona de crecimiento o ambas)
- * Ingestión de grandes cantidades de alcohol o salicilatos
- * Interrupción súbita de esteroides

- * Síndrome emético
- * Reducción o eliminación de glucosa IV
- * Interrupción o modificación de alimentación enteral o parenteral
- * Errores en la medicación.

Los medicamentos antidiabéticos con mayor riesgo de generar hipoglucemia son: insulina, glibenclamida, **NE:Ib**¹⁰⁴ terapia combinada de insulina-glibenclamida, insulina-metformina y glibenclamida-metformina. **NE:Ib**¹⁰²

En la lista de medicamentos que se asocian con hipoglucemia están las quinolonas, pentamidina, quinina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueadores. **NE:Ia**¹⁰⁵

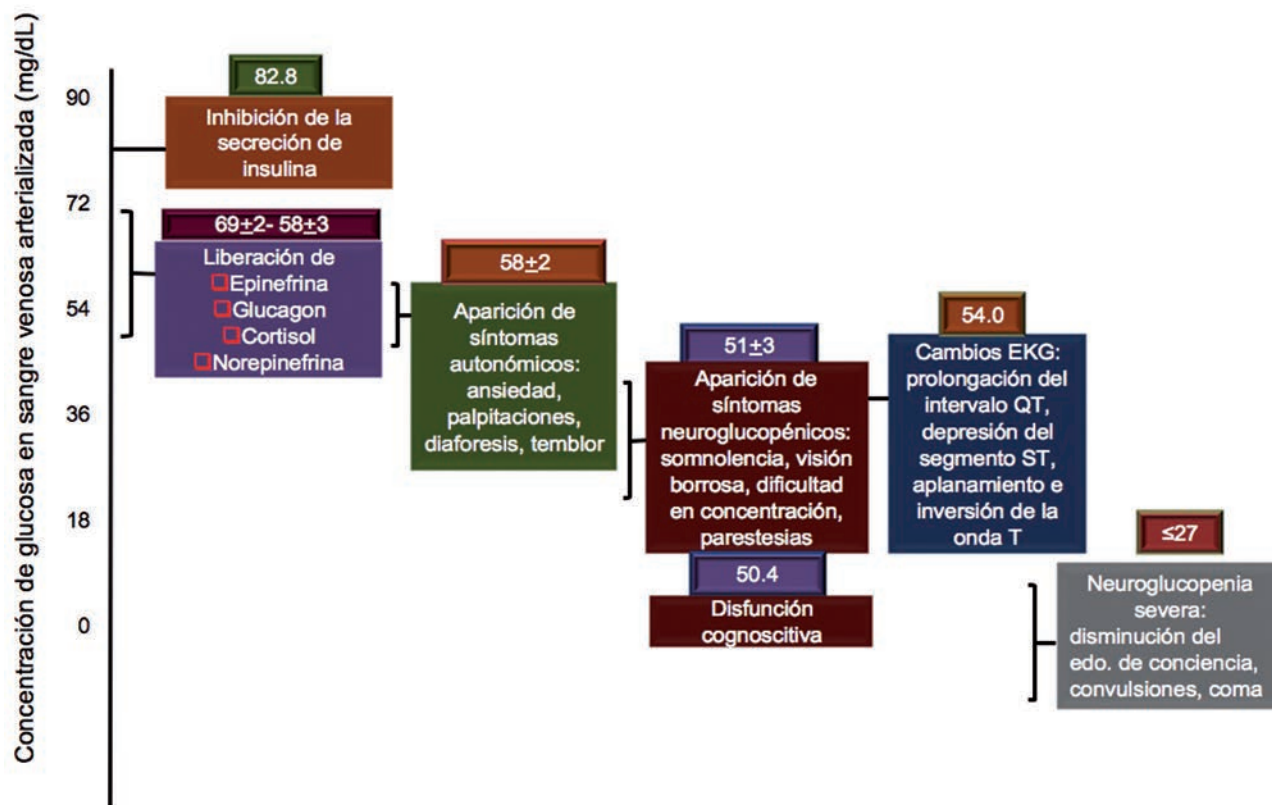


Figura 8. Respuestas fisiológicas a la hipoglucemia. Modificada de Frier BM, Fisher BM. Impaired hypoglycaemia awareness. En Frier BM, Fisher BM. *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*. U.K., John Wiley and Sons, 1999;pp 111-146.

Según los signos y síntomas la hipoglucemia puede clasificarse en:

- * Hipoglucemia leve: taquicardia, diaforesis, temblor, ansiedad, palpitaciones
- * Hipoglucemia moderada: taquicardia, diaforesis, cefalea, irritabilidad, agitación, fatiga, visión borrosa, parestesias, confusión, somnolencia
- * Hipoglucemia severa: taquicardia, diaforesis, pérdida del estado de alerta, crisis convulsivas, coma.

En caso de hipoglucemia, se recomienda el siguiente manejo: (Figura 9)¹⁰⁶ **GR:D**⁵⁸

1. Si el paciente está consciente y tolera la vía oral, administrar 20 g de carbohidratos (jugo de naranja, refresco).
2. Si el paciente está inconsciente y no tolera la vía oral, administrar 50 mL de solución glucosada a 50% por vía IV.
3. Tomar glucosa capilar cada 15 minutos y repetir las medidas mencionadas hasta obtener una glucosa > 100 mg/dL.

4. Una vez que la glucosa plasmática sea > 100 mg/dL, repetir la glucemia cada hora.
 - Si la glucosa plasmática es < 70 mg/dL notificar al médico encargado y volver al paso 1 o 2.
 - Si la glucosa plasmática está en 70 a 100 mg/dL, administrar colación y realizar glucosa capilar cada hora hasta que el nivel de glucosa sea > 100 mg/dL.
 - Si la glucosa plasmática es > 100 mg/dL, no es necesario dar tratamiento.
5. Reajustar esquema de insulina

13. RECOMENDACIONES AL EGRESO DEL PACIENTE

La diabetes es un complejo trastorno que requiere constantes intervenciones en: la dieta, el ejercicio y los medicamentos para alcanzar y mantener un buen estado de salud y evitar las complicaciones.

Para planificar el tratamiento de la hiperglucemia al egreso del paciente deben considerarse: **GR:D**¹¹

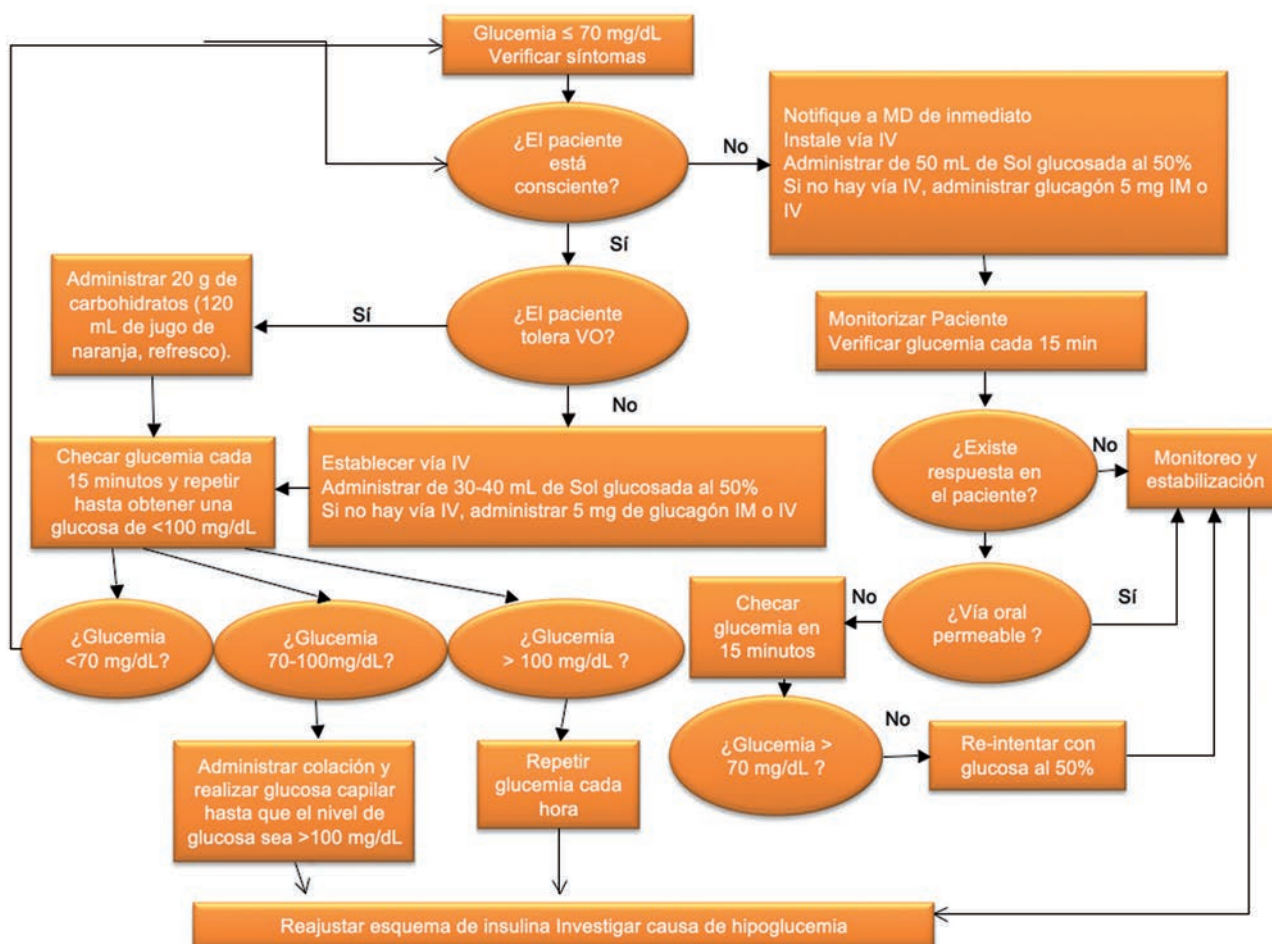


Figura 9. Algoritmo de manejo de hipoglucemia. Modificado de Tomky D. Detection, Prevention, and Treatment of Hypoglycemia in the Hospital. *Diabetes Spectrum* 2005;18(1):39-44 y Lansang MC, Umpierrez GE. Management of Inpatient Hyperglycemia in Noncritically Ill Patients. *Diabetes Spectrum* 2008;21(4):248-255.

- Tratamiento de la diabetes previo al ingreso
- Nivel glucémico previo al ingreso y durante su estancia hospitalaria
- Es importante documentar el grado de control glucémico previo por historia clínica y por la HbA1c previa o al momento del ingreso. La HbA1c además de ayudar a tipificar la hiperglucemia no conocida, facilita la planificación del tratamiento al egreso de los pacientes con diagnóstico previo de diabetes. **NE:IIb**¹⁰⁷
- En los pacientes con HbA1c < 7%, en ausencia de contraindicaciones, y dependiendo de la situación clínica del paciente, al egreso debe iniciarse el tratamiento previo a la hospitalización. **GR:D**¹¹
- Si las concentraciones de HbA1c previas al ingreso son > 8% no se debe restaurar el tratamiento farmacológico previo. Valorar aumentar la dosis del manejo previo, o bien añadir un segundo anti-diabético oral o insulina en monodosis nocturna. **GR:C**⁵⁷
- En pacientes con control previo muy deficiente y con diabetes de larga evolución que sugiere una deficiencia importante en la secreción pancreática de insulina, se deberá plantear la insulinización completa con dos dosis o con múltiples dosis, dependiendo de las características del paciente. **GR:D**¹¹
- Los pacientes previamente tratados con insulina la situación es menos compleja, ya que son pa-

cientes que manejan la insulina y, conociendo el grado de control previo a la hospitalización y los requerimientos durante la hospitalización, se pueden realizar sin grandes problemas los ajustes al esquema que previamente se aplicaba del paciente. En algunos pacientes tratados previamente con dos dosis y con control deficiente, puede ser la oportunidad para transferirlos al régimen basal/bolo, por lo que al alta únicamente será necesario ajustar las dosis utilizadas en la hospitalización. **GR:D**¹¹

- Al egreso, el paciente y su familia deben haber recibido la información necesaria acerca del plan de alimentación, el automonitoreo de la glucosa, la explicación de los indicadores de control metabólico (Cuadro 10),³⁷ el tratamiento farmacológico prescrito, los signos y síntomas de la hiperglucemia e hipoglucemia, el manejo de insulina durante la enfermedad, el uso y disposición apropiados de agujas y jeringas. **CGE**
- A todos los pacientes con hiperglucemia en el hospital se les deberá citar a la consulta externa para su seguimiento con el médico durante el mes siguiente al egreso para ajustar el tratamiento y lograr el control.⁶⁰ **CGE**
- Los pacientes con hiperglucemia pero sin antecedentes de diabetes deberán tener una evaluación posterior (antes del egreso hospitalario) para establecer la gravedad del trastorno metabólico. Esta evaluación puede incluir la medición de glucosa en ayuno y HbA1c y en los pacientes que regresan a valores de glucemia en rangos no diagnósticos de diabetes mellitus se recomienda realizar una CTOG a las cuatro semanas después del egreso. **GR:B**²⁰
- La comunicación clara con el médico que continuará el seguimiento debe ser directamente o a

través de un resumen de la estancia hospitalaria, facilitando la transición segura del cuidado del paciente a la comunidad. **CGE**

El control estricto de la diabetes mellitus no sólo mejora la glucemia sino también tiene efecto en otras comorbilidades. Por lo tanto, el tratamiento no sólo consiste en la aplicación de insulina, sino en el adecuado control de la hipertensión arterial, la dislipidemia y la obesidad. **NE:Ib**¹⁰⁸

Entre los factores que contribuyen a la atención óptima de la enfermedad están: menor edad, tratamiento menos complejo, menor evolución de la enfermedad, mejor nivel socioeconómico, mejor estado emocional (evaluar la depresión o ansiedad) y una óptima relación médico-paciente. **GR:Ib**¹⁰⁹ También debe tenerse un adecuado control de las comorbilidades del paciente que influyen de manera importante en el control y evolución de la enfermedad.

En el paciente anciano debe considerarse la posibilidad de alteraciones en la memoria, falta de motivación, depresión, alteraciones cognitivas, polifarmacia y pérdida de la destreza manual. Esto influye en el autocuidado y en el mal manejo del control glucémico.

14. CONCLUSIONES

En el ámbito hospitalario, la hiperglucemia representa un problema de salud común con elevados costos. Puede sobrevenir en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 o en pacientes sin esta enfermedad, ambos casos son un marcador de gravedad de mal pronóstico que incrementa la mortalidad, riesgo de infección y la estancia en el hospital. Se considera hiperglucemia cuando las concentraciones de glucosa plasmática son mayores de 140 mg/dL, por lo que las concentraciones superiores requieren tratamiento.

El éxito del tratamiento intrahospitalario depende de varios factores: identificar y tratar las complicaciones de la diabetes, valorar la función cardiovascular, conocer la enfermedad o motivo de la hospitalización y la cooperación del equipo médico multidisciplinario. Es de gran importancia considerar que toda estrategia para el control glucémico debe incluir un protocolo de nutrición, con el uso preferencial de la vía enteral.

Las estrategias de tratamiento incluyen: la administración de insulina basal (NPH, glargina o detemir) o la prescripción de insulina de acción rápida (regular, gluli-

Cuadro 10. Metas de la American Diabetes Association (ADA) para tener un manejo metabólico óptimo e integral:

HbA1C < 7%	
Glucosa capilar preprandial	70-130 mg/dL
Glucosa capilar posprandial	< 180 mg/dL
Presión sistólica	≤ 130 mmHg
Presión diastólica	≤ 80 mmHg
LDL-C	< 100 mg/dL
HDL-C	> 50 mg/dL
TGC	< 150 mg/dL

sina, lispro, aspart). En el paciente críticamente enfermo o en periodo perioperatorio, la forma de administración de insulina es en infusión intravenosa, mientras que en el paciente no crítico es subcutánea. La indicación de antidiabéticos orales u otros fármacos, como los análogos de GLP-1, no es adecuada, a menos que el paciente se incorpore a un programa de alimentación enteral de manera regular. Cuando se realiza la transición de insulina IV a SC deben tenerse precauciones para evitar la hiperglucemia.

La hipoglucemia, al igual que la hiperglucemia, se asocia, dentro del ámbito hospitalario, con complicaciones en el corto y largo plazo. Puede ser secundaria a alteraciones en el estado nutricional, insuficiencia cardíaca, renal o hepática, tumores, infección o sepsis, o secundaria a iatrogenia como por disminución súbita del tratamiento con corticoesteroides, emesis, disminución del aporte calórico, cambio en NPT, mal ajuste de insulina o disminución en la administración de solución glucosada.

El monitoreo de la glucosa debe realizarse en todo paciente con riesgo de hipoglucemia, incluidos quienes reciben glucocorticoides, terapia inmunosupresora o que inician nutrición enteral o parenteral. En el monitoreo de la glucosa plasmática en el paciente que sí recibe nutrición debe ajustarse la ingestión de carbohidratos. En el paciente que no recibe nutrición, el monitoreo debe ser cada 4 a 6 h y en los que reciben infusión de insulina intravenosa, el monitoreo es de 30 min a 2 h.

La aplicación de insulina implica un riesgo inherente y potencial cuando se produce un error durante el proceso de su utilización. Por esto su manejo debe ser una prioridad en todos los programas de seguridad clínica que se establezcan en los hospitales.

Durante la estancia del paciente en el hospital debe evaluarse el daño a órgano blanco con la exploración de fondo de ojo, electrocardiograma, telerradiografía del tórax, revisión de los pies y de la cavidad oral.

REFERENCIAS

1. Shekelle P, Wolf S, Eccles M, et al. Clinical Guidelines. Developing guidelines. *BMJ* 1999;2(18):593-596.
2. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. ACE/ADA Consensus Statement. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Endocrinol Pract* 2009;15(4):1-17.
3. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, et al. Use of Intensive Insulin Therapy for the Management of Glycemic Control in Hospitalized Patients: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011;154:260-267.
4. Carreño MC, Sabán J, Fernández A, et al. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Interna*. 2005;22:339-348.
5. Moghissi E. Hospital management of diabetes: beyond the sliding scale. *Cleve Clin J Med* 2004;71:801-808.
6. Moghissi ES, Hirsch IB. Hospital management of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:99-116.
7. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF (American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee). Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals *Diabetes Care* 2004;27:553-591.
8. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, et al. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998;21:246-249.
9. Jerincks SF. Accuracy in recorded diagnosis. *JAMA* 1992;267:2238-2239.
10. The NICE SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283-1297.
11. Pérez AP, Gutiérrez PC, Diosdado MA, et al. Hospital treatment of hyperglycemia. *Endocrinol Nutr* 2009;56(6):303-313.
12. Cook CB, Jameson KA, Hartsell ZC, et al. Beliefs about hospital diabetes and perceived barriers to glucose management among inpatient midlevel practitioners. *Diabetes Educ* 2008;34(1):75-83.
13. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-1053.
14. Rojas R, Palma O, Quintana I. Adultos. Instituto Nacional de Salud Pública. México. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), 2006:76.
15. División de Información de Salud. IMSS 2010.
16. Rull JA, Aguilar-Salinas CA, Rojas R, et al. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Arch Med Res* 2005;36(3):188-196.
17. Barceló A, Aedo A, Raipathak S, et al. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull WHO* 2003;81:19-27.
18. Arredondo A, Zúñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries the Mexican case. *Diabetes Care* 2004;27:104-109.
19. Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical Practice. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010;363(26):2540-2546.
20. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;117(12):1610-1619.
21. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg* 2008;248:585-591.
22. Vilar-Compte D, Alvarez de Iturbe I, Martin-Onraet A, et al. Hyperglycemia as a risk factor for surgical site infections in patients undergoing mastectomy. *Am J Infect Control* 2008;36:192-198.

23. Kitabchi AE, Freire AX, Umpierrez GE. Evidence for strict inpatient blood glucose control: time to revise glycemic goals in hospitalized patients. *Metabolism* 2008; 57: 116-120.
24. McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, et al. Hyperglycemia independent increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006;58:1066-1073.
25. Umpierrez GE, Kitabchi AE. ICU Care for Patients with Diabetes. *Current Opinions Endocrinol* 2004; 11: 75-81.
26. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10: 4-9.
27. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-982.
28. Graveling AJ, Frier BM. Review: Does hypoglycaemia cause cardiovascular events? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010;10:5-13.
29. Tamez HE, Gómez MD, García AB, et al. Proyecto NOPHAL: una visión integradora de la hiperglucemia en el hospital. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47(4):349-351.
30. Tamez HE, Gutiérrez H, Cedillo J, et al. Tratamiento con insulina en el paciente hospitalizado con diabetes mellitus tipo 2 ¿Única opción? *Med Int Mex* 2007;23:196-199.
31. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, et al. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med* 2009;37(12):3001-3019.
32. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, et al. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005;28(4):810-815.
33. Smith WD, Winterstein AG, Johns T, et al. Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult patients. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(7):714-719.
34. Donihi AC, Raval D, Saul M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract.* 2006;12:358-362.
35. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, et al. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004;56:1058-1062.
36. Waddell M, Flanders SJ, Golas A, et al. Antidiabetic therapy before and 1 year after discharge for patients manifesting in-hospital hyperglycemia. *Postgrad Med* 2009;121(3):61-66.
37. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl1):S11-S61.
38. Centers for disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Division of Health Care Statistics. (2008) Diabetic Ketoacidosis as First-Listed Diagnosis. http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/dkafirst/table3_4.htm (14 Jun 2011).
39. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, et al. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991; 6(6): 495-502.
40. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises *J Crit Care* 2002; 17(1):63-67.
41. Fulop M, Rosenblatt A, Kreitzer SM, et al. Hyperosmolar nature of diabetic coma. *Diabetes* 1975; 24(6): 594-599.
42. American Heart Association 2011. (2011) Results for acls. <http://www.heart.org/HEARTORG/search/searchResults.jsp?q=acl> (14 Jun 2011)
43. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-153.
44. Tiscareño-Grajeda I, King CS, Mayer DH, et al. Assessment of Infusion Rates Through Various Intravenous Access Devices. *Chest* 2010;138(suppl 4):9090A.
45. Packman MI, Rackow EC. Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1982; 11:165.
46. Brandenburg MA, Dire DJ. Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998;31:459-465.
47. Surawicz B. Relationship between electrocardiogram and electrolytes (Review). *Am Heart J* 1967;73:814.
48. Horvath K, Bock G, Regittnig W, et al. Insulin glulisine, insulin lispro and regular human insulin show comparable end-organ metabolic effects: an exploratory study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(6):484-491.
49. Goldberg PA, Kedves A, Walter K, et al. "Waste not, want not": determining the optimal priming volume for intravenous insulin infusions. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8(5):598-601.
50. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977; 297:238.
51. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27:1873.
52. Umpierrez GE, Latif K, Stoeve J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004; 117:291.
53. DeFronzo RA, Matzuda M, Barret E. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy. *Diabetes Rev* 1994; 2:209.
54. Fraley DS, Adler S. Correction of hyperkalemia by bicarbonate despite constant blood pH. *Kidney Int* 1977; 12:354.
55. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 2007;30(9):2181-2186.
56. Rosenstock J. Insulin therapy: optimizing control in type 1 and type 2 diabetes. *Clin Cornerstone* 2001;4(2):50-64.
57. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
58. Lansang MC, Umpierrez GE. Management of Inpatient Hyperglycemia in Noncritically Ill Patients. *Diabetes Spectrum* 2008;21(4):248-255.
59. Magaji V, Johnston JM. Inpatient Management of Hyperglycemia and Diabetes. *Clinical Diabetes* 2011;29(1):3-9.

60. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado. *Medicina* 2010;70:275-283.
61. Andreelli F, Jacquier D, Troy S. Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:124-130.
62. Akhtar S, Barash P, Inzucchi S. Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesth Analg* 2010;110:478-497.
63. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, et al. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J* 2002;49:531-537.
64. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005;80:862-866.
65. Furnary AP, Wu Y. Eliminating the diabetic disadvantage: the Portland Diabetic Project. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:302-308.
66. Pomposelli JJ, Baxter JK III, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22(2):77-81.
67. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, et al. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:607-612.
68. D'Alessandro C, Leprince P, Golmard JL, et al. Strict glycemic control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:29-37.
69. Subramaniam B, Panzica PJ, Novack V, et al. Continuous Perioperative Insulin Infusion Decreases Major Cardiovascular Events in Patients Undergoing Vascular Surgery. *Anesthesiology* 2009;110:970-977.
70. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, et al. Effect of Perioperative Insulin Infusion on Surgical Morbidity and Mortality: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:418-430.
71. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-1367.
72. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354(5):449-461.
73. Sala J, Masiá R, González de Molina FJ, et al. Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(9):707-712.
74. Svensson AM, McGuire DK, Abagamsson P, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26(13):1255-1261.
75. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. Implications for Patients With and Without Recognized Diabetes. *Circulation* 2005;111:3078-3086.
76. Kadri Z, Danchin N, Vaur L, et al. Major impact of admission glycaemia on 30 day and one year mortality in non-diabetic patients admitted for myocardial infarction: results from the nationwide French USIC 2000 study. *Heart* 2006;92(7):910-915.
77. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):178-180.
78. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction. Results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006;27(11):1289-1297.
79. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. Glycometabolic state admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99(20):2626-2632.
80. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26(7):650-661.
81. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study; a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765-770.
82. Marfella R, Di Filippo C, Portoghesi M, et al. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(16):1425-1436.
83. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship Between Spontaneous and Iatrogenic Hypoglycemia and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *JAMA* 2009;301(13):1556-1564.
84. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(19):1920-1959.
85. Duarte-Gardea M, Muñoz G, Rodríguez-Saldaña J, et al. Prevalencia, detección y tratamiento de la diabetes gestacional. *Rev Salud Pública Nutr* 2004;5(1):1-8.
86. Forsbach-Sánchez G, González-Obele E, Villanueva-Cuéllar MA, et al. Impacto del nuevo criterio para el diagnóstico de diabetes gestacional en la estimación de su prevalencia. *Rev Invest Clin* 2003;55(5): 507-510.
87. Ramírez M. Diabetes Mellitus gestacional. Experiencia en una institución de tercer nivel de atención. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:484-491.
88. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. Nice Clinical guideline 63. National Institute for Health and Clinical Excellence 2008;1-38.
89. Font-López K, Cejudo-Carranza E, López-Caucana AE, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la

- diabetes en el embarazo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48(6):673-684.
90. Pollex E, Moretti ME, Koren G, et al. Safety of insulin glargina use in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011;45:9-16.
 91. Hawkins JS, Casey BM. Labor and delivery management for women with diabetes. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007;34:323-334.
 92. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245-1249.
 93. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BJM* 2010;340:B4909.
 94. Godínez S. Diagnóstico diferencial de hipoglucemia. SMNE SAM Diabetes, México 2005; Libro 1, pp 28-34.
 95. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. The British Diabetic Association Cohort Study II: Cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 466-471.
 96. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor?. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 353-363.
 97. Laitinen T, Huopio H, Vauhkonen I, et al. Effects of euglycaemic and hypoglycaemic hyperinsulinaemia on sympathetic and parasympathetic regulation of haemodynamics in healthy subjects. *Clin Sci* 2003;105(3):315-322.
 98. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, et al. Glycemic thresholds for activations of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987;79:777-781.
 99. Frier BM, Fisher BM. Impaired hypoglycaemia awareness. En Frier BM, Fisher BM. *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*. U.K., John Wiley and Sons, 1999;pp 111-146.
 100. Abaira C, Colwel J, Nutall F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997;157:181-188
 101. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, et al. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care* 2009; 32: 1153-1157.
 102. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, et al. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999;159(3):281-284.
 103. Adler GK, Bonyhav I, Failing H, et al. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 2009;58(2):360-366.
 104. U.K. prospective study 16. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995;11:1249-1258.
 105. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang A, et al. Drug induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):741-745.
 106. Tomky D. Detection, Prevention, and Treatment of Hypoglycemia in the Hospital. *Diabetes Spectrum* 2005;18(1):39-44.
 107. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26:1064-1068.
 108. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-393.
 109. Cramer JA. A systematic review of adherence with adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(5):1218-1224.
 110. Rozich JD, Rezar RK. Standardization as a mechanism to improve safety in health care. *J Comm J Qual Patient Saf* 2004;30:5-14.
 111. Federico F. Preventing harm from high-alert medication. *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* 2007;33(9):537-542.
 112. Institute for Healthcare Improvement. 5 Million lives campaign. How-to guide: prevent harm from high-alert medications, 2007.
 113. Expert Group on Safe Medication Practices. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices. 2006.
 114. Base de datos sobre información de medicamentos: Lexi-Comp® Inc. All Rights Reserved. 1978-2011. <http://online.lexi.com> (23 Mayo 2011)

16. APÉNDICE

Recomendaciones durante el manejo con insulina

Para incrementar la inocuidad de la insulina se recomienda:
GR:B¹¹⁰⁻¹¹³

1. Establecer un sistema de doble verificación del medicamento, la concentración, dosis, la configuración de la bomba, la vía de administración y la identidad del paciente antes de administrar la insulina IV.

2. El etiquetado de los medicamentos de alto riesgo debe ser completo y correcto. La infusión de insulina debe etiquetarse de forma tal que ayude a la prevención de errores. El etiquetado debe incluir:

- a. Identificación del paciente

- b. Nombre completo del medicamento (genérico y comercial)
 - c. Dosis
 - d. Solución en la que se está diluyendo
 - e. Concentración
 - f. Velocidad de infusión
 - g. Vía de administración
 - h. Fecha y hora de preparación de la mezcla
3. Los medicamentos propensos a confusión, es decir, los que suenan igual o se ven igual y los de etiquetado similar, deben ser almacenados por separado e identificados como tal. Se deben advertir los riesgos de la posibilidad de confusión entre el nombre de algunas insulinas.
 4. Se recomienda estandarizar una concentración única de insulina para infusión IV. Existe una reducción de episodios de hipoglucemia con el uso de protocolos estandarizados de manejo de insulina.
5. Simplificar las presentaciones de insulina disponibles en la institución.
 6. La prescripción de insulina debe ser completa y correcta para que se identifique correctamente el tipo de insulina. Prescribir de manera clara, legible, nunca emplear la abreviación “UI”, sino escribir la palabra completa “unidades” ni usar otro tipo de abreviaturas.
 7. No almacenar la insulina cerca de la heparina, así como de otros medicamentos que se dosifiquen en unidades.
 8. Establecer un procedimiento para educar al paciente. Resaltar los puntos críticos en que pueda haber mayor riesgo de que ocurran errores.
 9. Existe menor riesgo de hipoglucemia con el uso de análogos basales que con NPH.
- Existen interacciones farmacológicas de la insulina con otros fármacos, estas interacciones se clasifican en distintas categorías de riesgo, siendo las más significativas las de riesgo moderado y mayor (Cuadro 11).¹¹⁴ **NE:IIIb**

Cuadro 11. Interacciones farmacológicas de la insulina

<i>Fármaco(s) que interaccionan</i>	<i>Descripción de la interacción</i>	<i>Tipo de riesgo</i>	<i>Recomendación</i>
Inhibidores de la ECA	Pueden incrementar el efecto hipoglucemiante de la insulina	B	No se requiere acción
Agonistas α 2	Pueden disminuir el efecto hipoglucemiante de la insulina	B	No se requiere acción
Hipoglucemiantes orales	La insulina puede potenciar el efecto de retención de líquidos de los hipoglucemiantes	C	Monitoreo
Betabloqueadores	Pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de la insulina	C	Monitoreo
Corticoesteroides (inhalados, por vía oral y de uso sistémico)	Pueden disminuir el efecto hipoglucemiante de los fármacos hipoglucemiantes. En algunos casos, la supresión del eje hipotálamico-pituitario-adrenal ha dado lugar a episodios de crisis suprarrenal aguda, que puede manifestarse como una hipoglucemia mayor	C	Monitoreo
Edetato de calcio disódico	Puede incrementar el efecto hipoglucemiante de la insulina	C	Monitoreo
Quinolonas	La insulina puede potenciar el efecto hiper o hipoglucemiante de las quinolonas	C	Monitoreo
Diuréticos tiacídicos	Pueden disminuir el efecto terapéutico de los fármacos hipoglucemiantes.	C	Monitoreo
Somatropina	Puede disminuir el efecto de los fármacos hipoglucemiantes	D	Considerar la modificación de la farmacoterapia

Malnutrición en el anciano. Parte II: obesidad, la nueva pandemia

Tania García Zenón,* José Antonio Villalobos Silva**

RESUMEN

En las últimas décadas se ha incrementado el número de casos de obesidad en todas las edades, incluidos los ancianos. Además de su conocida asociación con: enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, dislipidemia, y diversos cánceres, la obesidad también se relaciona con incremento del riesgo de discapacidad física y cognitiva. La edad, por sí misma, no debe contraindicar el tratamiento de la obesidad, siempre y cuando se asegure que cualquier programa de reducción de peso debe minimizar la posibilidad de efectos adversos en la masa muscular, densidad ósea y otros aspectos del estado nutricional.

Palabras clave: obesidad, ancianos, sarcopenia

ABSTRACT

In the last decades it has observed an increment in the number of cases of obesity in all the ages, including elderly. In addition of its known association with cardiac disease, diabetes, hypertension, dyslipidemia and cancer, the obesity is associated with an increment of the risk of physical and cognitive disabilities. Age inside is not a contraindication for the obesity treatment; if it ensures a program for weight reduction that minimizes the possibility of adverse effects in the muscle, bone density and other aspects of the nutritional status.

Key words: obesity, elderly, sarcopenia.

La Organización Mundial de la Salud define a la obesidad como un exceso en la grasa corporal hasta un punto en que es nocivo para la salud. Las guías clínicas actuales utilizan los mismos puntos de corte con base en el índice de masa corporal (IMC) para definir al sobrepeso y a la obesidad en adultos jóvenes y en ancianos. El sobrepeso se define como: IMC de 25 kg/m², y obesidad como 30 kg/m². Se reconocen distintas subcategorías basadas en el IMC: bajo peso, menos de 18.5 kg/m²; peso normal de 18.5 a 24.9 kg/m²; sobrepeso de 25 a 29.9 kg/m²; obesidad clase I de 30 a 34.9 kg/m²;

obesidad clase II de 35 a 39.9 kg/m² y obesidad extrema ó clase III mayor o igual a 40 kg/m².

Sin embargo, en la edad avanzada disminuye la masa magra y se incrementa la masa grasa, redistribuyéndose en el área abdominal. Además, suele ocurrir una pérdida de estatura, aproximadamente de 3 cm en hombres y 5 cm en mujeres, entre los 30 y 70 años de edad como resultado de la compresión vertebral. De esta forma, los cambios en la composición corporal podrían subestimar la obesidad basada en el IMC.

La distribución grasa puede ser más importante que la grasa corporal total como factor de riesgo de enfermedad, especialmente en los ancianos. Una circunferencia de cadera mayor de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres se considera obesidad abdominal.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de obesidad aumenta hasta los 60 a 69 años en hombres y mujeres y luego disminuye, debido en parte a que los individuos susceptibles a los efectos nocivos de la obesidad tienen más probabilidades de fallecer a una edad más temprana.^{1,2} En México, de acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006),³ la prevalencia de sobrepeso y obesidad

* Médica adscrita al servicio de Geriátría.

** Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva.
Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario 2010, Ciudad Victoria, Tamaulipas.

Correspondencia: Dra. Tania García Zenón. Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario 2010. Libramiento Guadalupe Victoria s/n, Área de Pajaritos. Ciudad Victoria, 87087, Tamaulipas. Correo electrónico garzetania@yahoo.com
Recibido: 26 de agosto 2011. Aceptado: noviembre 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Zenón T, Villalobos-Silva JA. Malnutrición en el anciano. Parte II: obesidad, la nueva pandemia. Med Int Mex 2012;28(2):154-161.

www.nietoeditores.com.mx

tendió a incrementarse hasta los 60 años; posteriormente, la tendencia de ambas condiciones disminuyó en hombres y en mujeres (Cuadro 1). Sin embargo, en las últimas décadas se ha observado aumento en el número de casos de sobrepeso y obesidad en todas las edades, incluidos los ancianos.

De acuerdo con el NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2005-2006, en Estados Unidos 68.6% de los adultos de 60 años y más tienen sobrepeso u obesidad ($\text{IMC} \geq 25$) y 30.5% son obesos ($\text{IMC} \geq 30$), comparado con 60.1 y 22.2%, respectivamente, del reportado por el NHANES 1988-1994.

FISIOPATOLOGÍA

La obesidad es el resultado del equilibrio entre la ingestión y el gasto de energía. Si la ingestión de energía se mantiene en un nivel demasiado alto para determinado gasto energético o si el gasto de energía es sostenido a un nivel demasiado bajo para una determinada ingestión energética, sobreviene la obesidad. Se calcula que si la ingestión de energía excede el gasto energético en 5% al día, dará como resultado una ganancia de 5 kg de masa grasa en un año.

Aunque se ha involucrado a los factores genéticos en el balance energético, de modo que nuestra genética puede ser “permissiva” para la ganancia de peso, la obesidad gradual en la población en las pasadas 4 o 5 décadas ocurrió demasiado rápido como para ser atribuido de forma primaria a factores genéticos, por lo que es innegable la participación ambiental (mayor consumo de energía, reducción en la actividad física) en la obesidad.⁶

La mayor parte de los estudios demuestra que con la edad, la ingestión calórica no cambia, incluso disminuye. El aumento relacionado con la edad en la masa grasa es, en su mayoría, causado por la disminución en el gasto de energía, secundario al decremento en la tasa metabólica basal y al efecto térmogénico de los alimentos (el incremento en la tasa metabólica durante la digestión de la comida), así como a reducción en la actividad física. La combinación de esta disminución en el gasto de energía con una ingestión calórica estable da como resultado una acumulación gradual de grasa.

Los aspectos hormonales también juegan un papel en la acumulación y distribución del tejido adiposo. Los péptidos gastrointestinales tienen gran importancia en la

mediación del apetito y la saciedad. Entre los péptidos más estudiados en este sentido está la grelina, la colecistocinina, el glucagón, el péptido 1 ligado al glucagón (GLP-1) y la leptina.

Consecuencias de la obesidad en ancianos

La obesidad es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y de todas las causas de mortalidad en la población general. Está relacionada con diversas enfermedades que incluyen: diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y diversos cánceres (Cuadro 1). Se han realizado estudios prospectivos que sugieren que la obesidad en el adulto joven se traduce en tasas significativamente más altas de hospitalización y mortalidad en las personas que llegan a los 65 años de edad o más, comparado con los controles con peso normal en situaciones cardiovasculares similares al inicio del estudio. Además, el sobrepeso y la obesidad se asocian con incremento del riesgo de discapacidad física y cognitiva, mayor riesgo de dependencia, institucionalización y costos para atención de la salud.

La obesidad puede llevar a alteraciones en la función pulmonar, como: daño ventilatorio restrictivo, que implica la reducción del VEF_1 , capacidad vital forzada, capacidad pulmonar total, capacidad funcional residual y volumen espiratorio de reserva. También puede incrementar la capacidad de difusión de monóxido de carbono y disminuir la capacidad al ejercicio. La obesidad aumenta el riesgo y gravedad de diversos trastornos respiratorios: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea obstructiva del sueño y síndrome de obesidad-hipoventilación, así como complicaciones respiratorias posoperatorias, como atelectasias y tromboembolismo venoso.

En la etapa media de la vida la obesidad se ha asociado con aumento del riesgo de enfermedad renal crónica.⁹ En personas de edad avanzada puede relacionarse con disminución de la filtración glomerular más acelerada de lo esperado. El flujo plasmático renal, la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la presión intraglomerular se incrementan con la obesidad, independientemente de que también aumenta el riesgo de diabetes e hipertensión, las causas más comunes de enfermedad renal.

Los ancianos con IMC mayor de 35 tienen más del doble de riesgo de referir pobre salud física y enfermedades crónicas que las personas con peso normal. Sin embargo, en contraste con los adultos jóvenes, los estudios no avalan

Cuadro 1. Prevalencia de obesidad en diversos grupos de edad en México. Adaptado de la referencia 3

<i>Edad (años)</i>	<i>Sobrepeso (%) Masculino / Femenino</i>	<i>Obesidad (%) Masculino / Femenino</i>
60-69	45.3 / 38.1	24.3 / 42.4
70-79	44.2 / 39.4	17.9 / 32.2
80 y más	37.1 / 34.0	9.0 / 16.3

Comorbilidades y complicaciones de la obesidad*Cardiovasculares*

Enfermedad aterosclerótica
Dislipidemia
Hipertensión
Insuficiencia cardíaca
Trombosis venosa profunda
Tromboembolia pulmonar

Pulmonares

Apnea obstructiva del sueño
Síndrome de hipoventilación
Asma
Hipertensión pulmonar
Disnea

Psicológicas

Depresión
Pobre calidad de vida

Gastrointestinales

Colelitiasis
Reflujo gastro-esofágico
Hígado graso no alcohólico
Hernias

Dermatológicas

Acantosis nigricans
Hirsutismo
Estasis venosa
Intertrigo

Neurológicas

Enfermedad vascular cerebral
Hipertensión intracraneana idiopática
Demencia

Músculo-esqueléticas

Osteoartritis degenerativa
Inmovilidad
Lumbalgia

Genitourinarias

Síndrome de ovario poliquístico
Infertilidad
Incontinencia urinaria
Glomerulopatía relacionada con obesidad
Hipogonadismo/disfunción eréctil

Metabólicas

Diabetes mellitus tipo 2
Intolerancia a la glucosa
Hiperuricemia/gota
Resistencia a la insulina
Síndrome metabólico

Cáncer

Mama
Colon
Próstata
Útero

el hecho de que el sobrepeso (IMC entre 25-30 Kg/m²) sea un factor de riesgo para mortalidad cardiovascular o para todas las causas de muerte entre los ancianos; de hecho, la mayor parte de los estudios muestran que un IMC en estos límites se vincula con riesgo de mortalidad más bajo en ancianos, y se reporta una asociación inversa entre el IMC y todas las causas de muerte, lo que aún es motivo de controversia y llevaría al replanteamiento de la definición de sobrepeso en el anciano y la necesidad de tratamiento en este grupo de población.

La obesidad puede contribuir al desgaste articular, reducción de la capacidad al ejercicio y una tasa elevada de enfermedad crónica, que implica discapacidad. Está demostrada la mayor prevalencia de fragilidad, disminución en la función física e inicio más temprano de discapacidad entre los ancianos con alto IMC, circunferencia de la cadera e incremento de la masa grasa. La obesidad moderada (IMC 30-34.9) se vincula con aumento de 50% en la posibilidad de limitación de las actividades de la vida diaria, y la obesidad severa con incremento del 300%. En personas

de edad avanzada, la obesidad se asocia con reducción de los años libres de limitación en las actividades de la vida diaria de 5.7 años en hombres y 5.02 años en mujeres. En Estados Unidos los obesos de 70 años y más viven los mismos años que las personas con peso normal, pero gastan más de 39,000 dólares en el cuidado de su salud y tienen menos años libres de discapacidad.

Se ha sugerido que la obesidad se asocia con incremento del riesgo de deterioro cognitivo.^{10,11} Los ancianos con IMC y circunferencia de cadera altos (observación también hecha en jóvenes adultos obesos) han mostrado mayor riesgo de demencia. Esta asociación puede estar relacionada con los efectos de la obesidad en la tensión arterial, concentraciones séricas de lípidos y salud cardiovascular. El tejido adiposo puede, además, elevar las hormonas y citocinas que atraviesan la barrera hematoencefálica.

DIAGNÓSTICO

Índice de masa corporal

El IMC, un estimado del porcentaje de grasa corporal, es habitualmente la medida indirecta estandarizada para determinar la obesidad y el sobrepeso. La fórmula para calcularlo es:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Estatura (metros)}^2}$$

El IMC es tan efectivo como la densitometría para la apreciación de sobrepeso y riesgo metabólico. Sus limitaciones son que no distingue entre la masa grasa y la magra, los valores de corte pueden ser diferentes en los ancianos y en la población no caucásica y que no toma en cuenta la distribución de la grasa corporal.

Circunferencia de la cadera

A diferencia del IMC, la circunferencia de la cadera es una forma de identificar la obesidad abdominal asociada con el tejido graso visceral. La adiposidad central tiene una relación estrecha con: hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes mellitus tipo 2 e incremento del riesgo de mortalidad. Los puntos de corte de 102 cm para hombres y 88 cm en mujeres, originalmente basados en las curvas de regresión que identificaban los valores de la circunferencia de la cintura con el IMC correspondiente con sobrepeso, son las más apropiadas para adultos caucásicos.

La circunferencia de la cadera es complicada por la heterogeneidad de los sitios y la técnica con que se mide. Algunos autores sugieren el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca y otros lo sugieren inmediatamente arriba de la cresta iliaca. Los asiáticos generalmente tienen más grasa visceral y circunferencia de cintura menor que los caucásicos, por lo que actualmente se estudian los puntos de corte específicos para cada población.

La combinación del IMC y la circunferencia de la cadera es especialmente efectiva para la evaluación de la obesidad y el riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular, por lo que se recomienda el uso conjunto de estos parámetros en la evaluación clínica.

Índice cintura-talla

Se trata del resultado de la circunferencia de la cintura (en pulgadas) dividido entre la talla (en pulgadas). Se asocia con factores de riesgo de obesidad y síndrome metabólico y es funcional para hombres y mujeres de diferentes grupos étnicos y para niños y adultos. Se requiere un valor obligado de 0.5 para mantener la circunferencia de la cintura en menos de la mitad de la talla. Este índice es capaz de identificar personas con IMC dentro de lo normal que pueden tener un riesgo metabólico elevado asociado con obesidad central ya que ha mostrado tener la correlación más alta con el porcentaje de masa grasa; es el mejor predictor de riesgo en pacientes con síndrome metabólico y es equiparable al IMC en la predicción de diabetes.

Diámetro sagital del tronco

Esta determinación se toma con el paciente en decúbito, y es el diámetro máximo del abdomen en el plano sagital. En un estudio con hombres caucásicos y asiáticos, el diámetro sagital identificó de forma más efectiva los varones con síndrome metabólico con un punto de corte de 27 cm (82.2% de sensibilidad, 90% de especificidad).

Medidas antropométricas en personas de edad avanzada

La composición corporal cambia con el envejecimiento y disminuye la talla, afectando la interpretación de los datos antropométricos. En general, el IMC es un buen método para diagnosticar obesidad en ancianos; sin embargo, en los mayores de 70 años el diámetro sagital del tronco puede ser mejor indicador de la grasa visceral que la circunferencia de la cadera o el IMC.

Obesidad sarcopénica

La sarcopenia es la pérdida de masa muscular, con la consecuente disminución de la fuerza, que ocurre con el envejecimiento incluso en personas con peso corporal estable. Una definición operacional es una masa muscular apendicular (por ejemplo, la suma de la masa muscular en las piernas y brazos) dividida entre la talla en metros; se define sarcopenia si el resultado es de más de dos desviaciones estándar por debajo de un individuo joven normal. La pérdida de masa muscular, en conjunto con el incremento en la prevalencia de obesidad en ancianos, ha recibido el término de “obesidad sarcopénica”, una combinación de exceso de grasa corporal y reducción de la masa o fuerza muscular. En la práctica, la obesidad sarcopénica se define como la coexistencia de sarcopenia y el porcentaje de grasa corporal mayor que el punto de corte correspondiente a un IMC de 27 (>27% de grasa corporal en hombres y >38% de grasa corporal en mujeres). La prevalencia de obesidad sarcopénica se incrementa con la edad avanzada: se calcula en aproximadamente 2% en personas menores de 70 años y 10% en mayores de 80. Los ancianos con sarcopenia y obesidad tienen peor función física y discapacidad que quienes tienen sarcopenia y no son obesos.

TRATAMIENTO

Para obtener y mantener un peso saludable se requiere que el tratamiento sea multidisciplinario.

Reducción de peso

A pesar de la influencia negativa de la obesidad en los ancianos, la pérdida intencional de peso no ha sido ampliamente recomendada en este grupo de edad, por temor a que los riesgos superen los beneficios. Esto es, en parte, por la asociación observada entre la pérdida involuntaria de peso que acompaña a numerosas enfermedades con el incremento en la mortalidad. Si bien en estudios que comparan la pérdida de peso intencional y la no intencional no han demostrado aumento en la mortalidad en los ancianos con pérdida intencional de peso. El riesgo relativo de enfermedad cardiovascular y diabetes asociado con obesidad parece ser menor en ancianos que en adultos jóvenes y, finalmente, porque la pérdida de peso se asocia con pérdida de masa muscular y densidad mineral ósea, que puede dar como resultado fragilidad y fracturas.

Los escasos estudios clínicos acerca de la pérdida intencional de peso en ancianos muestran que es efectiva en la disminución de los factores de riesgo cardiovascular y control de la glucemia, así como en la función física. La pérdida de peso, cuando se combina con actividad física, mejora la fuerza muscular y la capacidad física, pero la pérdida de peso por sí sola no mejora la fuerza muscular.

La Sociedad Americana de Nutrición y la Sociedad Americana de Obesidad coinciden en que la pérdida de peso en ancianos con obesidad debe considerarse, en todo paciente que pueda beneficiarse de ésta, debido a las comorbilidades y la afectación funcional, pero debe intentarse en todo momento minimizar los efectos adversos en la masa muscular, densidad ósea y otros aspectos del estado nutricional. La historia clínica de un paciente con obesidad debe incluir: la edad de inicio de la obesidad, el peso mínimo y máximo alcanzado en la vida adulta, los eventos asociados con la ganancia de peso, los intentos previos (exitosos y no exitosos) de pérdida de peso y las complicaciones de dichos intentos, una revisión de las condiciones crónicas relacionadas con la obesidad y los medicamentos que puedan provocar ganancia de peso. La evaluación de la disponibilidad del paciente para perder peso debe incluir las razones y la motivación, el soporte social, el entendimiento de los riesgos y beneficios, la actividad física y las barreras potenciales. La meta es la pérdida de peso de 5 al 10% en seis meses seguido por el mantenimiento del peso. La intervención en el estilo de vida debe incluir dieta hipocalórica y actividad física, además de estrategias de conducta, como la automonitoreización de los hábitos dietéticos y de la actividad física, manejo del estrés, control de los estímulos, resolución de problemas, manejo de contingencias y soporte social, todo lo cual puede ser de ayuda en el logro y mantenimiento de la pérdida de peso.

Recomendaciones dietéticas

La Sociedad Americana de Nutrición y la Sociedad Americana de Obesidad recomiendan la reducción de 500 a 750 kcal/día en la ingestión calórica para lograr una pérdida de peso de 0.5- 0.7 kg por semana en personas de edad avanzada. Se ha demostrado que el consumo de agua antes de los alimentos reduce la ingestión de energía en ancianos obesos y no obesos.

La distribución de los macronutrientes debe estar compuesta por, aproximadamente, 15 a 30% del contenido

energético proveniente de proteínas, 40-60% de carbohidratos y 25 a 30% de grasas. Debe ponerse particular atención en asegurar el aporte de los requerimientos de nutrientes clave: proteínas, vitamina D, vitamina B₁₂, fibra y agua.

Si bien la recomendación habitual de ingestión proteica en adultos es de 0.8 g/kg/día, se ha sugerido que este aporte es muy bajo para las personas de edad avanzada. La baja ingestión de proteínas puede contribuir a la sarcopenia en el contexto de la pérdida de peso, por lo que se recomienda una ingestión proteica mayor, de 1.0 a 1.2 g/kg/día, con lo que se busca eliminar la pérdida de masa muscular durante la pérdida de peso.

Muchos ancianos están en riesgo de padecer poco aporte de vitamina D, tanto por poca ingestión como por pobre exposición solar. En los últimos años se ha hecho evidente que la participación de la vitamina D va más allá de la salud ósea, y puede disminuir el riesgo de muchas enfermedades crónicas, incluidos algunos cánceres, enfermedades autoinmunitarias, infecciosas y cardiovasculares. En ancianos, las concentraciones plasmáticas disminuidas de vitamina D se han asociado con debilidad muscular, pobre actividad física y caídas. Se recomienda una ingestión de vitamina D de 400 UI/día para adultos de 50 a 70 años de edad y de 600 UI/día para adultos de 71 años y más, aunque la Fundación Americana para la Osteoporosis recomienda 800 a 1,000 UI/día para personas de 50 años y más. Puesto que hay pocas fuentes alimentarias de vitamina D (salmón, atún, etc.) se recomienda un suplemento de esta vitamina.

La prevalencia en ancianos de déficit de vitamina B₁₂ es elevada (10-15%), quizá como resultado de gastritis atrófica que reduce la absorción de esta vitamina. Las recomendaciones dietéticas de vitamina B₁₂ actuales son de 2.4 µg al día. La fibra es importante para favorecer la función gastrointestinal, además de otras ventajas como la reducción de la enfermedad cardiovascular y la diabetes. Debe ponerse especial atención en el aporte de líquidos porque la sensibilidad a la sed disminuye con la edad, se recomiendan aproximadamente 30 mL/kg de peso al día en un individuo sano y condiciones climáticas templadas.

Debe supervisarse el tipo de dieta indicada. Las dietas que prohíben grupos de alimentos en general no cumplen los requerimientos nutricionales, en especial los micronutrientes esenciales.

Actividad física

Además de mejorar los factores de riesgo cardiovascular, diabetes y algunos cánceres, la actividad física regular en personas de edad avanzada reduce las limitaciones funcionales y, cuando se combina con pérdida de peso, aparentemente retrasa el deterioro cognitivo.

Se recomienda que los ancianos realicen una actividad aeróbica de moderada a intensa (en una escala de 10 puntos donde 0 es estar sentado y 10 es el mayor esfuerzo, un nivel de 5 a 6 se refleja en un aumento objetivo en la frecuencia cardíaca y respiratoria) por un mínimo de 30 minutos cinco días por semana, o bien actividad aeróbica de intensidad vigorosa (en una escala de 10 puntos un nivel de 7 a 8, que resulta en un gran incremento en la frecuencia cardíaca y respiratoria) por un mínimo de 20 minutos tres veces por semana. Además, con el fin de mantener el nivel de salud y la independencia física, también deben realizarse ejercicios de fortalecimiento con al menos una serie de repeticiones de 8 a 10 grupos musculares en dos a tres días no consecutivos por semana. También se recomiendan, al menos, 10 minutos de ejercicios de flexibilidad. Los pacientes con alto riesgo de caídas deben realizar ejercicios para mantener o mejorar el equilibrio. Los ancianos con limitaciones funcionales o quienes no son activos para los niveles recomendados deben estar tan activos físicamente como sus habilidades o condiciones lo permitan, fraccionando las recomendaciones en múltiples actividades (≥ 10 minutos) al inicio, con incremento gradual en la actividad física (Cuadro 2). Estas recomendaciones son los requerimientos mínimos; se puede aumentar la actividad física gradualmente hasta alcanzar y mantener un peso saludable.¹³

Tratamiento farmacológico

La sibutramina (Raductil®) y el Orlistat (Xenical®) son los únicos medicamentos actualmente aprobados en Estados Unidos para tratamiento de la obesidad. Existen estudios que demuestran que los adultos que siguen una dieta y ejercicio adecuados a los seis meses tienen una pérdida de peso similar a la de quienes toman sibutramina u orlistat. Sin embargo, la prescripción de estos medicamentos puede contribuir al mantenimiento después de la pérdida de peso inicial.

La sibutramina es un inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina y suprime el apetito. El orlistat es un inhibidor de la lipasa y previene la digestión y absorción

Cuadro 2. Recomendaciones de actividad física en ancianos. Adaptado de referencia 2

<i>Actividad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Intensidad</i>	<i>Duración</i>	<i>Ejemplos</i>
Actividad aeróbica moderada	5 o más días/semana	Un nivel de intensidad de 5-6 en una escala de 10 puntos (donde 0= estar sentado y 10= máximo esfuerzo) que resulta en aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria	30 min o más	Caminata, natación, danza, ciclismo, trabajo de jardinería (por ejemplo cortar el pasto), clases de ejercicio aeróbico, tenis, golf.
Vigorosa	3 o más días/semana	Un nivel de intensidad de 7-8 en una escala de 10 puntos que da como resultado un aumento notable en la frecuencia cardiaca y respiratoria	20 minutos o más	
Ejercicios de fortalecimiento	2-3 días no consecutivos por semana	Utilizar resistencia con peso que permita 10-15 repeticiones de cada ejercicio de un nivel de intensidad de 5 o más en una escala de 10 puntos (donde 0 = sin movimiento y 10 = esfuerzo máximo de un grupo muscular)	Grupos de 8-10 músculos que incluya piernas, caderas, tórax, abdomen, hombros y brazos	Cargar comestibles; lavar pisos o ventanas; bandas de ejercicio; pesas ligeras con muñequeras; pilates; yoga; tai-chi; levantamientos por encima, enfrente y a lado de los brazos; aparatos para apretar brazos; levantamiento de piernas hacia atrás y a los lados; levantamientos de la silla; levantamientos de pies
Actividades de flexibilidad	2 o más días / semana		10 min o más	Estiramientos de brazos, tronco y piernas; yoga
Ejercicios de equilibrio	3 o más días / semana			Mantenerse en un solo pie, caminar de talones, caminar hacia atrás o hacia los lados, tai chi

de, aproximadamente, 30% de la grasa consumida. Ambos están recomendados junto con una dieta baja en energía y modificaciones en la conducta en pacientes con $\text{IMC} \geq 30$ o un $\text{IMC} > 27$ si tienen alguna otra enfermedad crónica, como: diabetes, dislipidemia o hipertensión. Sin embargo, la seguridad y eficacia del orlistat y la sibutramina no se han evaluado en personas de edad avanzada. Los efectos secundarios comunes de la sibutramina son: xerostomía, estreñimiento, cefalea, insomnio y rinitis. La sibutramina eleva la presión arterial y la frecuencia cardiaca, por lo que se contraindica en casos de hipertensión descontrolada, enfermedad arterial coronaria, antecedente de arritmias, insuficiencia cardiaca, así como en pacientes que reciben inhibidores de la mono-amino-oxidasa. Los efectos adversos comunes del orlistat incluyen: esteatorrea, diarrea y flatulencia, que pueden disminuir si se combina con una dieta baja en grasas. Puesto que el orlistat inhibe la absorción de grasas se recomiendan suplementos multivi-

tamínicos-minerales para garantizar la absorción adecuada de vitamina A, D, E, K y beta carotenos.

Cirugía

Existe escasa evidencia científica de esta opción terapéutica en personas de edad avanzada, aunque las guías actuales de tratamiento quirúrgico de la obesidad no estipulan un límite de edad para estos procedimientos.¹⁴ Los individuos aptos para la cirugía bariátrica deben tener un $\text{IMC} \geq 40$ o un $\text{IMC} > 35$ si hay una o más enfermedades crónicas severas. Recientemente, un grupo de expertos sugirió la cirugía sólo para ancianos con comorbilidades graves, como: diabetes, hipertensión o limitación en la funcionalidad secundaria a la obesidad.

La vigilancia estrecha de los pacientes de todas las edades que se someten a tratamiento quirúrgico es de vital importancia por la potencial ingestión inadecuada de proteínas, hierro, vitamina B₁₂, vitamina D y calcio, que

son comunes después del *bypass* gástrico en Y de Roux (el procedimiento más común de este tipo de cirugía), por lo que se recomiendan suplementos multivitamínicos y de minerales.

REFERENCIAS

1. Boardley D, Pobocik SR. Obesity on the Rise. Prim Care Clin Office Pract 2009;36:243-55.
2. Houston KD, Nicklas J, Zizza AC. Weighty Concerns: The Growing Prevalence of Obesity among Older Adults. J Am Diet Assoc 2009;109:1886-1895.
3. www.insp.mx/encuesta-nacional-salud-y-nutricion-2006
4. Gómez LM, Hernández PB B, Morales M, Shamah LT. Physical activity and overweight/obesity in adult Mexican population. The Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. Salud Pública Méx 2009;51 suppl 4:S621-629.
5. Harrington J, Lee-Chiong T. Obesity and Aging. Clin Chest Med 2009;30:609-614.
6. Parikh IN, Pencina JM, Wang JT, Lanier JK y col.. Increasing Trends in Incidence of Overweight and Obesity over 5 Decades. Am Jour of Med 2007; 120: 242-250.
7. Catenacci AV, Hill OJ, Wyatt RH. The Obesity Epidemic. Clin Chest Med 2009;30:415-444.
8. Oreopoulos A, Kalantar ZK, Sharma MA. Fonarow CG. The Obesity Paradox in the Elderly: Potential Mechanisms and Clinical Implications. Clin Geriatr Med 2009;25: 643-659.
9. De Boer HI, Katz R, Fried F L, Ix HJ, et al. Obesity and Change in Estimated GFR Among Older Adults. Am J Kidney Dis 2009;54:1043-1051.
10. Gustafson D, Bäckman K, Waern M, et al. Adiposity indicators and dementia over 32 years in Sweden. Neurology 2009;73:1559-1566.
11. Sturman MT, Mendes de Leon CS, Bienias JL, et al. Body mass index and cognitive decline in a biracial community population. Neurology 2008;70:360-367.
12. Davy MB, Dennis AE, Dengo AL, et al. Water Consumption Reduces Energy Intake at a Breakfast Meal in Obese Older Adults. J Am Diet Assoc 2008; 108:1236-1239.
13. Elsayw B, Higgins K. Physical Activity Guidelines for Older Adults. Am Ac Fam Physc 2010;81:614-619.
14. Lautz BD, Jackson DT, Clancy AK, et al. Bariatric Operations in Veterans Affairs and Selected University Medical Centers: Results of the Patient Safety in Surgery Study. Surg 2007;204:1261-1272.
15. Song HR, Park HS, Yun KE, et al. Gender and age differences in the impact of overweight on obesity-related quality of life among Korean adults. Obesity Research & Clinical Practice 2010;4:e15-23.

Estado vegetativo. Conceptos actuales

Raúl Carillo Esper,* Rene Cristina Hernández Campuzano,** Jorge Gabriel Puebla Clark,***
Atlaí Castillo Heredia ****

RESUMEN

El estado vegetativo es cada vez más frecuente debido a los progresos en el diagnóstico temprano y tratamiento de la enfermedad cerebral grave, en especial del traumatismo craneoencefálico. El estado vegetativo se caracteriza por la falta de conciencia de sí mismo y del medio ambiente acompañado de ciclos de sueño y vigilia. En los últimos años se han desarrollado guías que en su definición puntualizan el diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento y, sobre todo, los aspectos éticos, morales y legales que regulan la atención y seguimiento de este grupo de enfermos. El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia científica actual relacionada con este estado, con la finalidad de que todos los involucrados en la atención de estos enfermos tengan a su disposición las mejores herramientas para ofrecer los más elevados estándares de calidad y seguridad.

Palabras clave: estado vegetativo, estado de mínima conciencia, zolpidem.

ABSTRACT

The vegetative state is increasingly more frequently due to advances in early diagnosis and treatment of severe brain disease, in particular the traumatic brain injury. The vegetative state is defined as a clinical condition that occurs with lack of awareness of itself and the environment, coupled with sleep/awake cycles.

In recent years guidelines have been developed in which points in its definition, diagnosis, differential diagnosis, treatment and particularly ethical, moral and legal aspects governing the management and follow-up of this group of patients. This work aims to make a review of the current scientific evidence related to this interesting entity with the aim that everyone involved in the management of these patients have at their disposal the best tools to provide to these patients with the highest standards of quality and safety of care.

Key words: Vegetative state, State of minimally conscious, zolpidem.

Desde principios del siglo pasado se han intentado explicar los diferentes estados de conciencia alterada derivados de las lesiones cerebrales, que se clasifican con base en su fisiología, topografía y etiología.

Existe un tipo particular de alteración del estado de conciencia caracterizado por: apertura ocular, automatismo respiratorio, ciclos de sueño-vigilia y movimientos reflejos para el que se han acuñado varias definiciones y términos, de los que destacan:¹ síndrome apático (Kretschmer 1940), mutismo cinético (Cairns 1941), parasomnia (Jefferson 1944), coma prolongado (Nakamura 1965) y coma en vigilia (Gerstenbrand 1967).² En 1972 Jenner y Plum³ acuñaron el término “estado vegetativo persistente” en pacientes con daño cerebral severo que evolucionaron del coma a un estado de despierto sin conciencia. Hace poco, el European Task Force on Disorders of Consciousness propuso un término más descriptivo y neutral: síndrome de vigilia sin respuesta.⁴

La incidencia del estado vegetativo persistente ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. En Estados Unidos se estima un promedio de entre 14,000 y 35,000 casos nuevos por año, con una tasa de mortalidad que puede llegar hasta 40% en el primer año. A pesar del gran avance en técnicas diagnósticas y terapéuticas, la

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

** Residente de segundo año de anestesiología del Hospital General del Estado de Durango.

*** Residente de cuarto año de medicina interna del Hospital General de Sonora.

**** Residente de tercer año de medicina interna del Hospital General Manuel Gea González.

Correspondencia. Dr. Jorge Gabriel Puebla Clark. Servicio de terapia intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150. Col. Toriello Guerra. México 14050, DF. Correo electrónico: J.puebla.c@hotmail.com

Recibido: noviembre 2011. Aceptado: enero 2012.

Este artículo debe citarse como: Carillo-Esper R, Hernández-Campuzano RC, Puebla-Clark JC, Castillo-Heredia A. Estado vegetativo. Conceptos actuales. Med Int Mex 2012;28(2):162-170.

atención de estos pacientes plantea una serie de problemas médicos, éticos, legales y psicológicos que hacen que su tratamiento integral sea un reto difícil para neurólogos, psicólogos, intensivistas e internistas.⁵

El objetivo de este trabajo es poner a la consideración de todos los interesados en la atención del estado vegetativo, los conceptos más recientes relacionados con el abordaje, diagnóstico y tratamiento de este cada vez más frecuente estado.

DEFINICIÓN

El Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State define al estado vegetativo persistente como una condición clínica que se manifiesta con falta de conciencia de sí mismo y del medio ambiente, acompañado con ciclos de sueño-vigilia, sin evidencia de comprensión del lenguaje o expresión, donde las funciones autonómicas están preservadas para apoyar las cardiorrespiratorias, acompañado de movimientos espontáneos o provocado de manera no intencionada.⁶

Bases anatómicas y fisiopatológicas

La conciencia depende de la interacción entre la corteza cerebral, el tallo encefálico y el tálamo. Cuando alguno de estos sistemas se desconecta de los otros, la conciencia se ve afectada. El estado vegetativo se caracteriza, clásicamente, como una desconexión entre el tálamo y la corteza, secundaria a un daño talámico bilateral, daño cortical difuso o daño a los conductos de la sustancia blanca.⁷ Diversos estudios han señalado que los pacientes en estado vegetativo persistente de origen traumático tienen daño difuso subcortical en la sustancia blanca, mientras que los casos de daño cerebral no traumático son de lesiones extensas de la corteza asociadas, la mayor parte de las veces, con daño talámico.⁸ Sin embargo, los pacientes en estado mínimo de conciencia no suelen tener alteraciones talámicas.⁹

Cuando sucede una lesión cerebral por traumatismo, o no, el paciente puede perder el estado de alerta y caer en coma. En la mayoría de los casos con daño severo el fallecimiento suele ocurrir a los pocos días. Si el paciente evoluciona a la mejoría y es capaz de abrir los ojos, se considera que ha salido del estado de coma, pero si sigue indiferente al medio, se dice que ha evolucionado a un estado vegetativo. Lo común es que el paciente en estado

vegetativo recupere la conciencia de manera gradual y entre a un estado mínimo de conciencia, seguido de un periodo de amnesia postraumática. En la mayoría de los casos el paciente se recupera con el paso de varias semanas, pero en algunas ocasiones puede permanecer en un estado con “despertares” pero sin evidencia de conciencia, y así permanecen durante varios meses e incluso años.¹⁰ A este estado se le denomina vegetativo y se agrega el epíteto de “persistente” en función del tiempo que el paciente permanezca así.

Evolución

Luego de una lesión cerebral traumática, o no, la conciencia se altera mientras se recupera espontáneamente o llega a ser permanente y crónica.⁷

Como parte del cuadro clínico evolutivo del paciente es frecuente la hiperactividad simpática paroxística, también llamada tormenta simpática o disautonomía; es común en lesiones cerebrales profundas o extensas, o ambas, sobre todo en jóvenes y en lesiones cerebrales traumáticas. Es una respuesta exagerada al estrés que ocurre entre 15 y 33% de los pacientes en estado de coma con graves lesiones cerebrales traumáticas en la fase aguda de recuperación, atribuido a una disfunción del eje hipotálamo-diencefálico en asociación con el daño axonal difuso severo o hipoxia. Sucede en los primeros siete días posteriores a la lesión y llega a ser inadvertida.

Su definición clínica es una hiperactividad simpática con características motoras adicionales, que pueden ser: postura de descerebración o decorticación, espasticidad, hipertonía o distonía, o ambas, bruxismo y agitación.¹¹ Se determina por el aumento paroxístico en al menos cinco de los siguientes signos clínicos, al menos durante dos semanas con ausencia de otras causas potenciales:¹² temperatura: hipertermia o hipotermia; frecuencia cardíaca: taquicardia de más de 120 latidos por minuto; presión arterial: sistólica superior a 160 mmHg; frecuencia respiratoria: taquipnea de más de 30 respiraciones por minuto; diaforesis; postura de descerebración o decorticación y aumento del tono muscular y rubor.

Los factores de mejor pronóstico son la edad y el tipo de lesión. La probabilidad de recuperar la independencia funcional a un año se reduce en 21% en menores de 20 años, 9% entre 20 y 29 años y 0% en mayores de 40 años. Las lesiones traumáticas de cerebro tienen mejor recuperación de la independencia a un año que las no traumáticas,

de 24 y 4%, respectivamente, lo que genera recuperación de la conciencia en 52% en traumáticas.⁸ La esperanza de vida de un paciente con estado vegetativo persistente es de 3 a 5 años.

Diagnóstico diferencial

Existen múltiples lesiones cerebrales, de causa traumática, o no, que pueden ocasionar daño cerebral de una severidad suficiente como para provocar un estado vegetativo persistente. Por desgracia, el estado de conciencia no siempre puede ser percibido directamente por el médico, lo que ocasiona que la evaluación clínica sea subjetiva y provoque errores en el diagnóstico y en la clasificación de este estado de la conciencia.⁶ Además, existen múltiples factores que dificultan aún más el diagnóstico: la ventilación asistida o traqueostomía, la gran discapacidad motora, fluctuaciones en el nivel de excitación y la reducción de la capacidad de atención.¹³ Se han demostrado porcentajes de error incluso de 40% en el diagnóstico de pacientes con estado mínimo conciencia a los que se les daba tratamiento para estado vegetativo persistente. Por esta razón se han preparado diversas escalas y criterios para la clasificación precisa de las alteraciones de la conciencia (Cuadro 2).

Las alteraciones de la conciencia se dividen en: coma, estado vegetativo persistente, permanente, estado de mínima conciencia y síndrome de enclaustramiento, con los que debe realizarse el diagnóstico diferencial.

El estado de coma puede sobrevenir en ausencia de excitación, estímulo y apertura de ojos espontánea, sin ciclos de sueño-vigilia ni conciencia de ellos mismos o el medio externo, carece de evidencia de respuestas o comprensión del lenguaje y expresión. Los pacientes que sobreviven comienzan una etapa de recuperación a las dos o cuatro semanas, y evolucionan a un estado vegetativo o mínimamente consciente.¹⁴

El estado vegetativo se divide en persistente y permanente en donde la diferencia entre ellos es el tiempo de evolución según la lesión cerebral; cuando no es traumática se considera desde el inicio de la lesión hasta el tercer mes y para una lesión traumática es hasta un año de evolución.

De acuerdo con el "Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State" debe cumplir con tres criterios diagnósticos:⁶

1. No debe haber evidencia de respuesta a estímulos verbales, auditivos, táctiles, visuales o nocivos.

2. Sin evidencia de comprensión del lenguaje o expresión.

3. Vigilia intermitente, caracterizada por la apertura ocular espontánea, con ciclos de sueño-vigilia.

El estado de mínima conciencia está relacionado con la falta de respuesta profunda. Se caracteriza por ciclos de sueño-vigilia, movimientos reflejos no intencionados y, por lo menos, debe presentar uno de los siguientes comportamientos y deben observarse de forma reproducible o sostenida: obedecer órdenes simples; respuesta verbal de monosílabos o gestual; habla inteligible, no reflexiva, con movimientos intencionales.

Síndrome de enclaustramiento: no existe alteración de la conciencia ni de la sensibilidad, hay alteración motora secundaria a una lesión del tronco cerebral que altera las vías motoras descendentes; se caracteriza porque son incapaces de hablar y de tener movimientos oculares y parpadeo limitado.

El comportamiento que comúnmente se asocia con un estado vegetativo y estado de mínima conciencia se señala en el Cuadro 1.

Estudios de imagen

Además del criterio clínico también se utilizan las nuevas formas de medición de la actividad cerebral, como: medidas electrofisiológicas, entre ellas el encefalograma (EEG), que ha demostrado menor correlación con las escalas de valoración. En cambio, el índice encefalograma biespectral (BIS), ha mostrado ser una alternativa interesante con mayor correlación con las escalas de valoración, expresando que cuanto mayor sea el índice encefalograma biespectral, mayor es el estado de conciencia en las escalas de comportamiento.

En varios estudios se ha establecido que los valores del índice biespectral son significativamente inferiores en pacientes con diagnóstico de estado vegetativo, en comparación con pacientes con estado de mínima conciencia.¹³

La tomografía por emisión de positrones, con estudios posteriores de resonancia magnética funcional, ha comprobado que en los pacientes en estado vegetativo los estímulos no tienen la capacidad de activar órdenes a nivel cortical, en especial en el *precuneus*, en donde se efectúa la integración. No sólo ayuda al diagnóstico sino también al seguimiento de la evolución. Por resonancia magnética funcional se ha demostrado la reanudación de

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial entre estado vegetativo y estado de mínima conciencia

<i>Estado vegetativo</i>	<i>Estado de mínima conciencia</i>
Ciclos vigilia-sueño con apertura ocular espontánea.	Tocar y sostener objetos para adaptarse a la forma y tamaño.
Respiración espontánea.	Contesta con gesto de si/no
Movimientos oculares errantes.	Verbaliza inteligiblemente
Nistagmo.	Sigue instrucciones simples.
Vocalización de sonidos, no palabras.	Alcanzar objetos con una relación clara entre dirección y localización.
Seguimiento breve visual no sostenido.	Vocalizar o un gesto en respuesta directa a una pregunta.
Bostezar, movimientos de masticación.	Sostener la búsqueda visual de estímulos en movimiento.
Ingestión de saliva.	
Movimiento de las extremidades no intencionadas.	Sonreír o llorar según el contenido visual o lingüístico pero no de estímulos.
Postura de decorticación.	
Sobresalto mioclono. Erección relacionada con el sueño	

la actividad de los circuitos tálamo-corticales en pacientes que se recuperan del estado vegetativo.⁷

Atención integral

Luego de corroborar el diagnóstico de estado vegetativo persistente debe iniciarse un programa de atención cuyas metas principales deberán ser: 1) Mantener y, de ser posible, mejorar el estado clínico del paciente, 2) prevenir las complicaciones secundarias (Cuadro 3), 3) promover el ambiente clínico y físico para una recuperación óptima, 4) iniciar un programa de neurorehabilitación, 5) brindar apoyo a la familia y 6) decidir en conjunto con la familia el inicio del tratamiento farmacológico y no farmacológico.¹⁵

Tratamiento farmacológico

Existen varios casos reportados de recuperaciones impresionantes de pacientes en estado vegetativo persistente asociadas con diferentes medicamentos y apoyados por distintas teorías. Estos agentes farmacológicos incluyen medicamentos de diversas clases, que pueden dividirse en dos categorías: los depresores y los estimulantes del sistema nervioso central.¹⁶ (Cuadro 4)

Zolpidem

En el año 2000, Clauss¹⁷ describió el caso de un paciente a quien se administró zolpidem de manera fortuita y tuvo un “extraordinario despertar de un estado semi-comatoso” en el que se encontraba inmerso desde hacía tres años. En el reporte original de Clauss¹⁷ se menciona que el paciente despertó y logró comunicarse con sus familiares 15 minutos después de la administración del medicamen-

to, permaneciendo consciente y comunicándose durante aproximadamente tres horas antes de volver a su estado semi-comatoso previo.

Posterior a la publicación de este suceso inesperado, se publicaron otros casos con efectos similares^{18,19} e, incluso, se difundió a través de los medios como un tratamiento farmacológico “milagroso”.²⁰

El zolpidem es un medicamento hipnótico, no benzodiazepínico, perteneciente a la clase imidazopiridina y ejerce su acción estimulando de manera selectiva a los receptores GABA_A subtipo omega 1 (BZ-1).²¹ Este efecto selectivo lo convierte en un fármaco diferente de las benzodiazepinas y es una clave para explicar su acción en los pacientes con estado vegetativo persistente.

Se han identificado dos eventos clave en la fisiopatología de este tipo de pacientes: 1) la diasquisis, que es la pérdida de la función de un área del cerebro distante del área lesionada y 2) la neuroinactivación, un fenómeno equivalente al proceso de “hibernación” experimentado por el miocardio después de un evento isquémico.²² Estos dos fenómenos tienen como finalidad disminuir las demandas metabólicas neuronales como un mecanismo de defensa para conservar la mayor masa neuronal posible, y están mediados por GABA y adenosina.^{21,22} Con respecto a la acción del zolpidem, se propone que los receptores de GABA en las neuronas hibernantes tienen una conformación diferente a los receptores normales. Esta conformación se modifica por la acción selectiva del zolpidem sobre el receptor GABA_A omega-1, propiciando un cambio de conformación que revierte la neuroinactivación de las áreas afectadas.²²

Cuadro 2. Escalas para evaluar alteraciones de la conciencia

<i>Escala</i>	<i>Comportamiento a evaluar</i>	<i>Escalas (Elementos)</i>	<i>Elementos de respuesta</i>	<i>Puntuación/ interpretación</i>
CNC	Visual, auditivo, obedece órdenes, respuesta a amenaza, olfatoria, táctil, dolor, vocalización	8(11)	Ocorre 2-3 veces, ocurre 1-2 veces, no ocurre.	Puntaje por elemento: 0-0.89 no coma; 0.9-2.0 cerca del coma; 2.01-2.89 coma moderado; 2.9-3.49 coma severo; 3.5-4 coma extremo
CRS-R	Auditivo, visión, oral, motor, comunicación y excitación	6(23)	Ausente o presente	Puntaje total 0-23
CLOCS	Respuesta ocular, motor, postura, comunicación, sensibilidad general	7(7)	Varios por elemento 5-9 respuestas ancladas	Puntaje total 0-42
DOCS	Auditivo, visual, táctil, sensitivo, deglución, olfatorio	1(23)	Nada, generalizado, localizado	Puntaje total transformado 0-100
FOUR	Respuesta ocular, respuesta motora, respiración y reflejos cerebrales	4(4)	5 respuestas ancladas	Puntaje total 0-16
GLS	Ojo, verbal, motor, reflejos cerebrales	4(4)	Varía por elemento 4-6 respuestas ancladas	Puntaje total 3-20
INNS	Respuesta ocular, auditivo, doloroso, postural, oral	1(8)	Varía por elemento 3-4 respuestas ancladas	Puntaje total 0-23
LOEW	Movilidad, respiración, visual, auditivo y comunicación	5(25)	5 respuestas ancladas	Puntaje total 0-100
RLS86	Sensibilidad	1(1)	8 niveles de reacción	1-3 sensible 4-8 no sensible
SMART	Auditivo, visión, táctil, olfatoria, gustativa, inconsciencia, motor y comunicación	8(8)	5 respuestas ancladas	Cada escala va de 1-5 EMC o mayor si logra 5 en la modalidad sensitiva en 5 elementos consecutivos
SSAM	Auditivo, visión, táctil, olfatoria, gustativa, apertura ocular, motor y vocalización	5(15)	6 respuestas ancladas	Puntaje total 12-90
WHIM	Comportamiento básico, social/memoria comunicación, atención/orientación cognitiva	4(58)	Ausente o presente	Puntaje total 0-58
WNSSP	Visual, táctil, olfatoria y excitación	5(32)	Varía por elemento 3-6	Puntaje total 0-110

CNC: Coma/Near-Coma Scale; **CRS-R:** Coma Recovery Scale-Revised; **CLOCS:** Comprehensive Levels of Consciousness Scale; **DOCS:** Disorders of Consciousness Scale; **FOUR:** Full Outline of UnResponsiveness Score; **GLS:** Glasgow-Liege Coma Scale; **INNS:** Innsbruck Coma Scale; **LOEW:** Loewenstein Communication Scale; **RLS85:** Swedish Reaction Level Scale-1985; **SMART:** Sensory Modality Assessment Technique; **SSAM:** Sensory Stimulation Assessment Measure; **WHIM:** Wessex Head Injury Matrix; **WNSSP:** Western Neuro Sensory Stimulation Profile.

A pesar de que la mayor parte de la información disponible se ha obtenido de reportes de caso y de estudios en animales e *in vitro*, y la carencia de evidencia contundente que provenga de estudios clínicos controlados ha favorecido que la difusión del zolpidem como tratamiento para el estado vegetativo persistente sea escasa.

Otro mecanismo propuesto para el efecto del zolpidem es el aumento del flujo sanguíneo a las áreas del cerebro afectadas.¹⁹ Con el propósito de corroborar esta

información, Snyman²³ y sus colaboradores realizaron un estudio controlado con placebo donde se incluyeron tres pacientes de 4, 6 y 17 años de edad en estado vegetativo persistente de 2 a 4 años de duración; sin embargo, no hubo diferencia clínica en los patrones de metabolismo regional de la glucosa evidenciado por tomografía por emisión de positrones.

Whyte y Myers²⁴ reportaron, en 2009, un estudio controlado con placebo al que incluyeron 15 pacientes

Cuadro 3. Principales complicaciones asociadas con el estado vegetativo

- Contracturas musculares
- Complicaciones vesicales y de vías urinarias
- Estreñimiento y diarrea
- Desnutrición
- Infecciones respiratorias
- Úlceras por estrés
- Trombosis venosa profunda
- Úlceras por decúbito
- Osificación heterotópica
- Efectos secundarios de los medicamentos
- Rompimiento de la dinámica familiar

en estado vegetativo persistente, en quienes observaron una respuesta favorable sólo en uno de ellos (7%), lo que sugiere que debe existir alguna característica clínica y neurofisiológica que logre dividir a los pacientes en “respondedores” y “no respondedores” al zolpidem.

Lamotrigina

Es un anticonvulsivante que bloquea los impulsos neuronales repetitivos y retarda la recuperación de los canales de Na^+ de un modo similar a la fenitoína y la carbamazepina; sin embargo, también inhibe la liberación postsináptica de glutamato,²⁵ lo que podría explicar un efecto sinérgico con la acción inhibitoria del baclofeno.¹⁶

Chatam y Netsky²⁶ encontraron que 75% de los pacientes que iniciaron el tratamiento con lamotrigina durante la rehabilitación posterior a una lesión cerebral severa (pero que no cumplían con la definición de estado vegetativo persistente) tuvieron una progresión más rápida de lo esperado hacia la mejoría y mayor probabilidad de

reintegrarse a la comunidad. Sin embargo, la lamotrigina en pacientes en estado vegetativo persistente no ha sido adecuadamente estudiada y la evidencia es insuficiente para emitir conclusiones acerca del mecanismo de acción responsable de la mejoría.

Baclofeno

El baclofeno suele indicarse para tratar la espasticidad de origen espinal o cerebral al reforzar la acción inhibitoria de la transmisión GABAérgica.²⁷ Sarà²⁸ describió el curso de cinco pacientes en estado vegetativo persistente a quienes se prescribió baclofeno intratecal y se logró que tres tuvieran mejoría leve en su estado de conciencia.

Existen dos posibles mecanismos que intentan explicar la mejoría en esta cohorte de pacientes: 1) un efecto de modulación espinal que llevaría impulsos de forma centripeta hacia la corteza, eliminando la sobrecarga de impulsos propioceptivos dados por la espasticidad, favoreciendo así una adecuada activación cortical; y 2) la modulación del ciclo sueño-vigilia, que aunque coexiste en estos pacientes, podría estar mal regulado, interfiriendo con el estado de alerta básico y la recuperación de la conciencia.^{16,28}

Si bien estos pacientes permanecieron con incapacidad severa a pesar del tratamiento, se considera que el resultado fue significativo puesto que haber recuperado el estado de conciencia es un prerrequisito indispensable para las metas de rehabilitación.

Agentes dopaminérgicos

Las lesiones cerebrales que resultan en daño axonal difuso se han relacionado con alteraciones en las vías dopaminérgicas. En la vía nigro-estriada, la dopamina

Cuadro 4. Fármacos con indicación para pacientes en estado vegetativo persistente

Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis
Depresores del SNC		
Zolpidem	Agonista selectivo del receptor GABA_A omega-1 (BZ-1)	10 mg/d
Lamotrigina	Bloqueo de los canales de Na^+ y efecto antiglutaminérgico	200-400 mg/d
Baclofeno (intratecal)	Agonista de los receptores GABA_B	200-400 mcg/d
Estimulantes del SNC		
Amantadina	Bloqueo de recaptación de dopamina Antagonista de los receptores de NMDA	200 mg/d
Levodopa	Precursor de dopamina	100-375 mg/d

NMDA: N-metil D-aspartato; **NA:** Noradrenalina; **GABA:** Ácido gamma-aminobutírico

juega un papel importante en el inicio y la velocidad de los movimientos, en el sistema mesolímbico se encarga de la emoción, la motivación, el aprendizaje y la memoria y en las vías mesocorticales (que se encuentran conectadas con los lóbulos frontales) la dopamina regula la motivación, la planeación y la atención.¹⁶ Por lo tanto, como la dopamina es el neurotransmisor clave en la regulación de la conducta, el humor, el lenguaje, la cognición, la vigilia y el control motor, su inhibición se relaciona directamente con la insuficiencia neurológica en los pacientes en estado vegetativo persistente.

La L-dopa-carbidopa actúa a nivel presináptico como un precursor de dopamina.²⁵ Ugoya y Akinyemi²⁹ reportaron una serie de 11 casos de pacientes en estado vegetativo persistente de diversas causas a quienes se les administró L-dopa-carbidopa durante dos a cinco meses, con mejoría significativa en cuatro de ellos (36.4%). En este estudio se propone que el efecto principal de L-dopa/carbidopa se debe a su acción en las vías dopaminérgicas de los ganglios basales; sin embargo, la información es insuficiente y es necesario investigar aún más.

La amantadina es otro fármaco con efecto dopaminérgico (aunque también es antagonista de los receptores NMDA) que ha mostrado resultados similares al zolpidem y a L-dopa-carbidopa e, incluso, con duración del efecto terapéutico más prolongada.³⁰ En un reporte de caso realizado por Schnakers³¹ de un paciente de 23 años en estado de conciencia mínima secundario a paro cardiorrespiratorio, tuvo mejoría cognitiva después de tres semanas de tratamiento con amantadina; las respuestas favorables se asociaron con aumento del metabolismo de la corteza fronto-parietal. El paciente se deterioró de nuevo al suspender la amantadina.

Otros agentes

Existen reportes de caso donde se han utilizado otros agentes farmacológicos: metilfenidato, bromocriptina, apomorfina y antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, se requieren estudios a mayor escala, más específicos, doble ciegos y controlados con placebo antes de poder llegar a conclusiones definitivas de la eficacia de estos tratamientos.^{10,15,16,30}

Tratamiento no farmacológico

Estimulación cerebral profunda (Deep brain stimulation; DBP)

Esta técnica consiste en la implantación de un electrodo

dentro del cerebro (casi siempre en el tálamo) con la finalidad de reactivar los mecanismos de interconectividad entre las diferentes áreas anatómicas que sirven de soporte para la comunicación y las conductas mediadas por la voluntad.¹⁰

El concepto de la estimulación cerebral profunda está inspirado en los experimentos originales de Moruzzi y Magoun en 1949; sin embargo, su aplicación clínica enfrenta varios problemas: no tiene una adecuada base empírica ni teórica, los métodos de evaluación utilizados en los pocos estudios realizados en humanos no han logrado establecer si los cambios electroencefalográficos registrados en los sujetos de estudio se deben a la neuroestimulación o a la evolución natural del padecimiento. Además, estos cambios no han tenido traducción clínica. Debido a todo lo anterior, no existen bases suficientes para recomendar su indicación en pacientes en estado vegetativo persistente fuera de un contexto meramente experimental.³²

Otras terapias

Las técnicas de estimulación sensorial multimodal y la regulación sensorial tienen como objetivo proveer un estímulo sensorial con una frecuencia programada, estimulando de manera separada los cinco sentidos con la finalidad de que esto promueva una reinnervación sináptica y acelere el proceso de rehabilitación neuronal. También se busca prevenir la falta de sensibilidad y facilitar la coherencia entre el cerebro y las sensaciones en las diferentes áreas del cuerpo. Las sesiones de estimulación deben alternarse con periodos de descanso para lograr incrementar la habilidad del paciente para responder durante las próximas sesiones.¹⁰

Las terapias físicas y ocupacionales se utilizan en los centros de rehabilitación para prevenir complicaciones y facilitar la recuperación. Existe evidencia no controlada de que el inicio temprano lleva a mejores resultados.³³

Los efectos benéficos de todas estas técnicas se encuentran en debate y aún no están basados en evidencias contundentes.¹⁰

Marco ético y legislativo

El nivel apropiado de tratamiento de los pacientes en estado vegetativo persistente depende de su diagnóstico de base, el pronóstico y las posibles opciones terapéuticas (por ejemplo, una orden de no resucitación) que hayan sido determinadas de antemano por el paciente.

La labor principal del médico debe ser: lograr establecer un diagnóstico preciso, un pronóstico basado en la mejor evidencia disponible y asegurarse que la explicación del diagnóstico y el pronóstico sea bien entendida por los familiares del paciente, sin ser sesgada por las ideas y valores del propio médico.³

La calidad de vida del enfermo y su familia, en el marco ético, moral y legal individualizado, es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas. En los casos de ECM no hay duda acerca de la capacidad del paciente para percibir el sufrimiento; sin embargo, en los casos de estado vegetativo persistente las opiniones están divididas, la mayoría de los médicos opina que el paciente es incapaz de percibir el sufrimiento puesto que se encuentra en un estado de inconsciencia. A pesar de esto, todos los pacientes deben recibir tratamientos paliativos.³

Desde el punto de vista legal, en nuestro país no existe un marco jurídico ni legislativo adecuado para este tipo de pacientes. Incluso, en países más industrializados, como Estados Unidos, no hay un consenso entre los diferentes estados de la unión acerca de cómo afrontar situaciones tan delicadas como la suspensión de la alimentación enteral o tomar la decisión de realizar eutanasia activa o pasiva en los casos en que el paciente no haya dejado una orden manifestando sus deseos previamente.³⁴ Mientras no se legisle en México la situación del médico y la familia ante estos hechos, deberemos apegarnos a las normas éticas y legales de la comunidad internacional.

CONCLUSIONES

El estado vegetativo es un problema de incidencia creciente debido a las mejoras en el diagnóstico, monitoreo y atención multimodal de los pacientes con lesiones cerebrales graves. En el mundo se han desarrollado guías de práctica clínica enfocadas a emitir recomendaciones para hacer más eficiente el diagnóstico y atención del estado vegetativo. En varios países han desarrollado e implantado el marco jurídico y ético relacionado con la toma de decisiones en la atención de pacientes en estado vegetativo. En nuestro país es necesario que los interesados e involucrados en la atención de estos enfermos se reúnan para elaborar guías propias congruentes con la realidad nacional y, de esta manera, unificar los criterios de diagnóstico y atención. También es prioritario sentar las bases para estructurar la normatividad jurídica relacionada con la atención del

paciente en estado vegetativo en el entorno de las mejores prácticas y la ética.

REFERENCIAS

1. Grossmann P. Post-traumatic apallic syndrome following head injury. Part 1: Clinical characteristics. *Disabil Rehabil* 1996;18:1-20.
2. Dávila-Maldonado L. Estado vegetativo crónico persistente. *Revista Mexicana de Anestesiología* 1993;16:74-80.
3. Krimchansky B, Galperin T, Groswasser Z. Vegetative State. *IMAJ* 2006;8:819-823.
4. Gosseries O, Bruno M, Chatelle C, Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Soddu A. Disorders of consciousness: What's in a name? *Neuro Rehabilitation* 2011;28:3-14.
5. The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters: Assessment and management of patients in the persistent vegetative state. *Neurology* 1995;45:1015-1018.
6. Seel R, Sherer M, Whyte J, Katz D, Giacino J, Rosenbaum A. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1795-1813.
7. Bernat J. Current Controversies in States of Chronic Unconsciousness. *Neurology Clinical Practice* 2010;75(Suppl 1):S33-S38.
8. Monti M, Laureys S, Owen A. The Vegetative State. *BMJ* 2010;341:376.
9. Fernandez-Espejo D, Junque C, Bernabeu M, Roig-Rovira T, Vendrell P, Mercader J. Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states. *J. Neurotrauma* 2010;27:1187-1193.
10. Cvetkovic D, Cosic I. States of consciousness. The Frontiers Collection. Chapter 2, Disorders of consciousness: coma, vegetative and minimally conscious states. Ed Springer-Verlag, Berlin 2011.
11. Levy E, McVeigh U, Ramsay A. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity (Sympathetic Storm) in a Patient With Permanent Vegetative State. *Journal of Palliative Medicine* 2011;14(X).
12. Dolce G, Quintieri M, Leto E, Milano M, Pileggi A, Lagani V. Dysautonomia and clinical outcome in vegetative state. *Journal of Neurotrauma* 2008;25:1079-1082.
13. Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, Damas P, Damas F, Lambermont B. Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders. *Brain Injury* 2008;22:926-931.
14. Owen A. Disorders of Consciousness. *Ann NY Acad Sci* 2008;1124: 225-238.
15. Andrews K. International working party on the management of the vegetative state: summary report. *Brain injury* 1996;10:797-806.
16. Pistoia F, Mura E, Govoni S, Fini M, Sará M. Awakenings and awareness recovery in disorders of consciousness. Is there a role for Drugs? *CNS Drugs* 2010;24(8):625-638.
17. Clauss RP, Guldenpfennig WM, Nel HW, Sathekge MM, Venkannagen RR. Extraordinary arousal from semi comatose state on zolpidem: a case report. *South African Medical Journal* 2000;90:68-72.

18. Cohen S, Duong T. Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:229-231.
19. Singh R, McDonald C, Dawson K, Lewis S, Pringle AM, Smith S, et al. Zolpidem in a minimally conscious state. *Brain Injury* 2008;22:103-106.
20. The Guardian. Court orders "miracle" drug treatment. 7 december 2006;4.
21. García-Santos G, Herrera F, Martín V, Rodríguez-Blanco J, Antolín I, Fernández-Marí F, et al. Antioxidant activity and neuroprotective effects of zolpidem and several synthesis intermediates. *Free Radical Research* 2004;38:1289-1299.
22. Clauss R, Nel W. Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *Neurorehabilitation* 2006;21:23-28.
23. Snyman N, Egan JR, Howman-Giles R, Scheinberg A. Zolpidem for persistent vegetative state. A placebo-controlled trial in pediatrics. *Neuropediatrics* 2010;41:223-227.
24. Whyte J, Myers R. Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness. A preliminary placebo controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2009;88:410-418.
25. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton L. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. Chapter 19: Pharmacology of epilepsy. New York: McGraw-Hill, 2008;331.
26. Chatam-Showalter PE, Netsky-Kimmel D. Stimulating consciousness and cognition following severe brain injury: a new potential clinical use for lamotrigine. *Brain injury* 2000;14(11):997-1001.
27. Dario A. Relationship between intrathecal baclofen and the central nervous system. *Acta Neurochir* 2007;97 (Suppl):461-464.
28. Sará M, Pistoia F, Mura E, Onorati P, Govoni S. Intrathecal baclofen in patients with persistent vegetative state: 2 hypotheses. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1245-1249.
29. Ugoya S, Akinyemi R. The place of L-dopa/carbidopa in persistent vegetative state. *Clinical neuropharmacology* 2010;33(6):279-284.
30. Whyte J, Katz D, Long D. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(3):453-462.
31. Schnakers C, Hustinx R, Vandewalle G, Majerus S, Moonen G, Boly M, et al. Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state. *J Neurosurg Psychiatry* 2008;79:225-227.
32. Shah SA, Schiff ND. Central thalamic deep brain stimulation for cognitive neuromodulation – a review of proposed mechanism and investigational studies. *European Journal of Neuroscience* 2010;32:1135-1144.
33. Shiel A, Burn JP, Henry D. The effects of increased rehabilitation therapy after brain injury: results of a prospective controlled trial. *Clin Rehabil* 2001;15(5):501-514.
34. Larriviere D, Bonnie R. Terminating artificial nutrition and hydration in persistent vegetative state patients. Current and proposed state laws. *Neurology* 2006;66:1624-1628.

Actualidades en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática

Ariana Canché Arenas,* Pamela Salcido de Pablo,* Mauricio Cedillo Fernández,** Alfredo Aisa Álvarez,** Alejandra Amezcua Macías,** Monserrat Rojas Sotelo,** Espinosa Azucena Sevilla,** Stephany Espinosa Díaz,** Marco Reza Orozco,** Federico Rodríguez Weber,** Enrique Díaz Greene****

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica idiopática es un síndrome clínico caracterizado, principalmente, por petequias generalizadas con un alto porcentaje de sangrado asociado con destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos (plaquetas en sangre periférica menor a $100 \times 10^9/L$). Tiene una incidencia de 1.6 a 3.9 casos por 100,000 personas por año. Su diagnóstico se hace por exclusión, descartando otras causas de trombocitopenia. La meta principal para el tratamiento es prevenir el sangrado al controlar el número de plaquetas. Se recomienda tratar a pacientes con sangrado y cifras menores a 30,000 plaquetas/mcL. La duración del tratamiento es hasta que se incrementa la cantidad de plaquetas. Se recomiendan los glucocorticoides como monoterapia (prednisona, dexametasona o metilprednisolona). Debe agregarse otro tratamiento en pacientes con trombocitopenia severa, con cifras plaquetarias menores a $<10,000/mcL$, y cuando es sintomática a pesar de tratamiento por dos o tres semanas con glucocorticoides. En pacientes resistentes a los esteroides pueden indicarse otros fármacos. La ciclosporina tiene una respuesta plaquetaria hasta en 44 a 75% de los pacientes. De los agonistas del receptor de eritropoyetina, el romiplostim ha mostrado resultados prometedores porque incrementa el número plaquetario, con menores efectos adversos y necesidad de esplenectomía. La respuesta completa con ciclofosfamida sólo se obtiene en 10-20% de los casos con púrpura trombocitopénica idiopática crónica y 40% de ellos logran la remisión parcial. Los alcaloides vinca (vincristina o vinblastina), el danazol y la esplenectomía son otras opciones.

Palabras clave: púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia, tratamiento, glucocorticoides, romiplostim.

ABSTRACT

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a clinical syndrome characterized mainly by widespread petechiae with a high rate of bleeding associated with antibody-mediated platelet destruction (peripheral blood platelets less than $100 \times 10^9/L$). Has an incidence of 1.6 to 3.9 cases per 100,000 people per year. Its diagnosis is made by exclusion, ruling out other causes of thrombocytopenia. The primary goal of treatment is to prevent bleeding by controlling the number of platelets. It is recommended to treat patients with bleeding and figures below 30 000 platelets /mcL. The duration of treatment should be until there is an increase in the platelet number. The initial treatment should be steroids (prednisone, dexamethasone or methylprednisolone). You need to add another treatment in patients with severe thrombocytopenia, platelet counts with less than $<10000/mcL$, and when symptomatic despite treatment by two or three weeks with glucocorticoids. In patients refractory to steroids may be used other drugs. Cyclosporine has a platelet response up to 44 to 75% of patients. Of erythropoietin receptor agonists, romiplostim has shown promising results, as it increases the platelet, with fewer adverse effects and less need for splenectomy. Cyclophosphamide with complete response is only obtained in 10-20% of patients with chronic ITP and 40% of them achieved partial remission. Vinca alkaloids (vincristine and vinblastine), danazol, and splenectomy are other options.

Key words: Idiopathic thrombocytopenic purpura. Thrombocytopenia. Treatment. Glucocorticoids. Romiplostim.

* Residente de tercer año de Medicina interna.
 ** Residente de primer año de Medicina interna.
 *** Jefe de Enseñanza y profesor adjunto de Medicina interna.
 **** Profesor titular de Medicina interna
 Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad la Salle. México, DF.

Recibido: 27 de octubre 2011. Aceptado: enero 2012

Este artículo debe citarse como: Canché-Arenas A, Salcido de Pablo P, Cedillo-Fernández M, Aisa-Alvarez A, Amezcua-Macías A y co. Actualidades en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. Med Int Mex 2012;28(2):171-176.

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber. Correo electrónico: fweber@saludangeles.com

www.nietoeditores.com.mx

La púrpura trombocitopénica autoinmunitaria es un síndrome clínico caracterizado principalmente por petequias generalizadas con alto porcentaje de sangrado asociado con destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos. El síndrome fue descrito por Paul Gottlieb Werlhof hace más de 300 años, y lo denominó púrpura trombocitopénica idiopática, mucho antes de que las plaquetas se identificaran como componentes celulares de la sangre, con un papel decisivo en la hemostasia primaria.¹ A pesar de que la importancia del secuestro esplénico se describió hace casi un siglo, la fisiopatología de la enfermedad ha estado en constante evolución e investigación. Durante la segunda mitad del siglo 20 se dio el reconocimiento de los componentes autoinmunitarios de la púrpura trombocitopénica idiopática y, por lo tanto, la necesidad de una nueva nomenclatura estándar.² El nombre de esta enfermedad refleja, adecuadamente, el bajo conteo de plaquetas en vez de púrpura como la principal característica de la enfermedad, así como a la definición de su naturaleza subyacente. En los últimos 10 años, los avances en el conocimiento de la enfermedad han crecido en paralelo a la disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos,³ y ahora estamos entrando en una era de opciones de tratamiento basado en la fisiopatología de la enfermedad.

TROMBOCITOPENIA INMUNITARIA PRIMARIA

La trombocitopenia inmunitaria primaria es una enfermedad adquirida que afecta a adultos y niños, que se caracteriza por disminución persistente o transitoria de la cifra de plaquetas en la sangre periférica (menor de $100 \times 10^9/L$), en ausencia de una causa subyacente que pueda explicar la disminución de éstas.^{4,5} Antes conocida como púrpura trombocitopénica idiopática, se modificó el término idiopática por inmunitaria para insistir en el mecanismo inmunitario involucrado y el término primaria por idiopático para indicar la ausencia de una causa subyacente.⁴ El término trombocitopenia inmunitaria secundaria ha quedado reservado a todas las trombocitopenias inmunitarias en las que es posible identificar una causa.⁴

Epidemiología

Se estima que la incidencia en la población adulta es la misma para uno y otro sexo: 1.6 a 3.9 casos por cada 100,000 personas por año.^{4,6} En jóvenes se identifica mayor prevalencia en el sexo femenino.⁶

Cusa

Está involucrada la destrucción mediada por células y por autoanticuerpos, y la supresión en la producción de plaquetas. Sin embargo, hasta el momento no se conoce el mecanismo preciso que desencadena la producción de autoanticuerpos contra las plaquetas. La herencia es rara, pero se ha identificado que un incremento en el factor de activación de las células B, una reducción en las células T supresoras y ciertos polimorfismos en algunas citosinas y en los receptores Fcγ, puede predisponer a la generación de autoanticuerpos en respuesta a estímulos exógenos, casi siempre contra el epítipo de la glucoproteína IIIa.⁶

Fisiopatogenia

En todos los pacientes disminuye la vida media de las plaquetas y la supresión del desarrollo de megacariocitos, ambas mediadas por autoanticuerpos.⁶

Diagnóstico y definiciones

La trombocitopenia inmunitaria primaria es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por una cuenta plaquetaria menor de $100 \times 10^9/L$ en ausencia de una causa que pueda desencadenar o explicar la trombocitopenia, que se clasifica según el tiempo de evolución y hemorragia asociada con la trombocitopenia.⁴ (Cuadro 1) Es importante recordar que el diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria primaria se hace por exclusión de las causas de trombocitopenia secundaria. (Cuadro 2)

Observar el frotis periférico es decisivo para excluir causas de "pseudotrombocitopenia" por artefactos en la aglutinación de plaquetas inducidas por el anticoagulante estándar EDTA. Las aglutininas dependientes de EDTA se encuentran en aproximadamente 0.1% de la población general. Otros artefactos que pueden alterar la cantidad de plaquetas son las aglutininas plaquetarias frías y otros autoanticuerpos que pueden inducir conglomerados de plaquetas alrededor de neutrófilos o monocitos, que resultan en pseudotrombocitopenia. Las plaquetas gigantes pueden no reconocerse como plaquetas por algunos instrumentos. Las partículas de crioglobulinas pueden contarse como plaquetas, elevando el conteo plaquetario artificialmente en los pacientes con crioglobulinemia.

Tratamiento

Esteroides

A pesar de haber pocos estudios acerca de la efectividad del tratamiento y los resultados a largo plazo, en general

Cuadro 1. Clasificación de la púrpura trombocitopénica inmunitaria†

<i>De reciente diagnóstico</i>	Todos los casos nuevos o menos de tres meses de diagnóstico
<i>Persistente</i>	De 3 a 12 meses de diagnóstico, incluidos los casos sin remisión espontánea o que no lograron mantener la respuesta después de suspender el tratamiento
<i>Crónica</i>	Más de 12 meses de diagnóstico
<i>Severa</i>	Casos que al momento del diagnóstico tienen sangrado que requiere tratamiento o quienes presentan un nuevo episodio de sangrado y requieren medidas terapéuticas adicionales

† Modificado de: Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definition and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group, *Blood* 2009;113(11):2386-2393.

Cuadro 2. Causas de trombocitopenia inmunitaria secundaria

Infecciosas	VIH*, VHC*, CMV*, Parvovirus, <i>H. pylori</i> *, vacunación reciente.
Enfermedades inmunológicas y autoinmunitarias	LES*, síndrome antifosfolípido, inmunodeficiencia variable común.
Hematológicos	Trastornos linfoproliferativos, síndromes mielodisplásicos, leucemias, anemia aplásica, anemia megaloblástica, púrpura trombocitopénica trombótica y transfusión reciente.
Fármacos y drogas	Alcohol, quinina, heparina.
Otras	Pseudotrombocitopenia, enfermedad hepática.

* VIH: virus de inmunodeficiencia humana, VHC: virus de la hepatitis C, CMV: citomegalovirus, *H. pylori*: *Helicobacter pylori*, LES: lupus eritematoso sistémico.

se decide iniciar el tratamiento cuando la cantidad de plaquetas es menor a 30,000 por el riesgo de sangrado que esto implica.⁸

El tratamiento inicial de la púrpura trombocitopénica idiopática se basa en los esteroides, cuya intención es mantener la cuenta plaquetaria en un rango aceptable para evitar riesgo de sangrado, y de estos, la base es la prednisona, en dosis de 1 mg por kg de peso una vez al día, alcanzando una respuesta en dos semanas de manera general y continuándose de acuerdo con la respuesta en la cantidad de plaquetas. Puede retirarse en 4 a 6 semanas posteriores a la respuesta, de manera gradual. Se recomienda, además, que en pacientes tratados con prednisona durante más de tres meses, se agregue a la dieta vitamina D y calcio.⁹

Las dosis altas de dexametasona permanecen en discusión, aunque se ha mencionado la utilidad de este agente al administrarse a dosis de 40 mg al día por vía oral o intravenosa.

La metilprednisolona en dosis elevadas se utiliza de manera convencional en pacientes con resistencia a la prednisona, aunque se indica más en niños.¹⁰

Ciclosporina

Los pacientes con púrpura trombocitopénica resistente al tratamiento tienen mayor riesgo de muerte y enfermedades relacionadas con el padecimiento en sí. Entre las opciones para ofrecer a estos pacientes están los inmunosupresores y los agonistas del receptor de eritropoyetina. La justificación para la indicación de los primeros es utilizar múltiples vías que inhiban la formación de autoanticuerpos, sin aumentar el riesgo de toxicidad.¹¹

En este sentido, es útil la ciclosporina, que inhibe los linfocitos T por medio de la inhabilitación de la calcineurina y la transcripción de IL-2, con una respuesta plaquetaria hasta en 44 a 75% de los pacientes, que puede persistir meses o incluso años después de su administración.¹² Entre sus efectos adversos están: hipertensión arterial, dolor muscular intenso, aumento de creatinina y cefalea. La dosis más habitual utilizada es de 5 mg/kg de peso al día durante siete días, que es generalmente bien tolerada.¹³

A pesar de los múltiples tratamientos establecidos como primera y segunda línea para la púrpura trombocitopénica idiopática es importante señalar que ninguno de ellos es absolutamente seguro y eficaz; por lo tanto, es de gran re-

levancia dar a conocer y evaluar la eficacia y el pronóstico que en los últimos años se ha reportado con los análogos de trombopoyetina, tales como Eltrombopag y Romiplostim, fármacos que pueden considerarse de primera línea en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica y resistentes al tratamiento estándar. La meta en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática es mantener un nivel plaquetario mayor al riesgo de sangrado espontáneo y menores efectos adversos.

Romiplostim “es una proteína de fusión Fc-péptido que señala y activa la transcripción intracelular a través del receptor de la trombopoyetina para aumentar la producción de plaquetas”.¹⁴ Luego de la administración subcutánea de entre 3 y 15 µg/kg de romiplostim la concentración máxima se alcanza entre las 7 y 50 horas. La semivida de eliminación oscila entre 1 y 34 días, la eliminación está inversamente relacionada con el recuento de plaquetas. Se ha descrito que el romiplostim incrementa el número de plaquetas de manera considerable con menores efectos adversos y menor necesidad de esplenectomía en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática resistente al tratamiento. Se realizó un ensayo clínico que comparó romiplostim con el tratamiento convencional de la púrpura trombocitopénica idiopática, en donde se observó que “la respuesta con romiplostim fue 2.3 mayor que con el tratamiento convencional, con un IC 95%, 2.0-2.6; $p < 0.001$. Los pacientes con tratamiento convencional tuvieron 30% de falla al tratamiento, 27 pacientes, (razón de momios 0.31; 95% CI, 0.15 to 0.61). Efectos adversos: con romiplostim 23% (35/154) y 37% con tratamiento convencional (28/75). La esplenectomía fue necesaria en 14 pacientes tratados con romiplostim (9%) (14/157) y con tratamiento convencional 36% (28/77), razón de momios 0.17; 95% CI, 0.08 to 0.35.”¹⁵

Eltrombopag es una fenilhidrazona que actúa como agonista del receptor de trombopoyetina, interacciona con el dominio transmembrana, induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y dando lugar al consiguiente incremento en la producción de plaquetas. La absorción oral produce un pico máximo de concentración entre las primeras 2-6 horas luego de la administración, la absorción de una dosis única de 75 mg es de aproximadamente 52%. Las concentraciones alcanzadas en sangre periférica se sitúan en un intervalo de 50-79% en plasma. La principal ruta de eliminación es por vía fecal en 59%. El 31% se excreta metabolizado por orina. La vida media

de eliminación es aproximadamente de 21 a 32 horas en pacientes sanos, mientras que en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática es de 26 a 35 horas. Se realizó un ensayo clínico con eltrombopag vs placebo, en donde se observó que el grupo con eltrombopag experimentó “incremento del conteo plaquetario de 26,000, 128,000, y 183,000, con dosis de 30, 50 y 75 mg en un lapso de 43 días, disminuyendo, por ende, el riesgo de sangrado. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos”. El criterio que debe prevalecer para obtener el bienestar del paciente, es que ningún tratamiento en púrpura trombocitopénica idiopática debe estar enfocado a obtener una cuenta plaquetaria normal, sino a alcanzar niveles hemostáticos seguros con ausencia de manifestaciones hemorrágicas por tiempo prolongado. Por último, debe tomarse en cuenta el costo-beneficio a la hora de tomar la decisión de tratar estos pacientes, que se inclinaría hacia los que proporcionen bajo costo y mínimos efectos secundarios.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un agente alquilante del ADN derivado de la mostaza nitrogenada, con acción antitumoral e inmunosupresora, utilizada para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y rechazo de trasplantes.¹⁷ Su mecanismo de acción se inicia en el hígado por el citocromo P450, que genera 4-hidroxíciclofosfamida y aldofosfamida, esta última sufre varias reacciones que originan acroleína, metabolito asociado con la toxicidad vesical y mostaza fosforamida que participa en la acción citotóxica, que consiste en entrecruzamiento de las cadenas de ADN y ARN (generación de enlaces intra/intercatenarios), e inhibición de la síntesis de proteínas. Los efectos adversos más frecuentes de la ciclosporina son: náuseas, vómitos, supresión ovárica (amenorrea) y esterilidad (atrofia testicular), mielosupresión (leucopenia) e infecciones. Altas dosis o una terapia prolongada se asocian con cardiotoxicidad (miopericarditis aguda), hiperuricemia, nefropatía por ácido úrico, nefrotoxicidad, neumonía o fibrosis pulmonar intersticial, cistitis hemorrágica y no hemorrágica, por los que deben indicarse al menos dos litros de agua al día para eliminar el metabolito y prevenir el daño. Cuando la ciclofosfamida se indica en pulsos, puede agregarse a la hidratación parenteral MESNA (Mercaptoetilsulfonato sódico), que disminuye aún más la probabilidad de toxicidad vesical.¹⁸ La respuesta

completa promedio a ciclofosfamida con dosis de 1-2 mg/kg/día durante seis meses sólo se obtiene en 10-20% de los casos con púrpura trombocitopénica idiopática crónica y 40% de ellos sólo logran remisión parcial.¹⁹

Alcaloides vinca

En el tratamiento de la púrpura trombocitopénica se indican derivados de la planta del bigaro *Catharanthus-roseus* porque estimulan la trombopoyesis.⁴ La respuesta a los alcaloides de la vinca es independiente del tipo indicado, ya sea vincristina o vinblastina y la forma de administración (una infusión alargada, bolo intravenoso o la infusión de plaquetas cargadas con vinblastina, esta última puede generar atrofia esplénica). Para una respuesta promedio con alcaloides de la vinca se administran 5 a 10 mg de vinblastina intravenosa al día durante 1 a 4 semanas, vincristina (0.03 mg/kg diarios intravenosa durante un mes), azatioprina (2 mg/kg/día por seis meses) y ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg/día hasta seis meses), sólo se obtiene en 10-20% de los casos con púrpura trombocitopénica idiopática crónica y 40 % de ellos sólo logran remisión parcial.²² Los efectos adversos más comunes son los relacionados con la citotoxicidad que puede ir desde neutropenia hasta la mielosupresión; sin embargo, un estudio de 18 pacientes esplenectomizados²³ mostró 50% de respuesta favorable, de ellos 30% no continuó el tratamiento por los efectos secundarios del medicamento (cefalea, hipertensión y mialgias).^{24,25}

Danazol

Es un andrógeno atenuado, derivado de la etiniltestosterona que puede indicarse en pacientes de uno y otro sexo, excepto embarazadas. Las respuestas a las dosis orales iniciales de 600 mg al día están reportadas en la bibliografía.^{26,27} El danazol es útil en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática; sin embargo, su eficacia en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica resistente se desconoce y puede estar limitado.²⁸

CONCLUSIONES

Para diagnosticar púrpura trombocitopénica idiopática es importante descartar otras causas porque éste es un diagnóstico de exclusión. La meta principal del tratamiento es prevenir el sangrado y controlar el número de plaquetas. Se recomienda tratar a los pacientes con sangrado y me-

nos de 30,000 plaquetas por microlitro. La duración del tratamiento debe ser hasta que las cifras plaquetarias estén dentro de parámetros normales. El tratamiento inicial recomendado son los glucocorticoides, como monoterapia. De éstos, pueden indicarse: prednisona, dexametasona o metilprednisolona. Se debe agregar otro tratamiento en pacientes con trombocitopenia severa, con cifras plaquetarias menores a 10,000 por microlitro, y cuando es sintomática a pesar del tratamiento durante dos o tres semanas con glucocorticoides. Existen otras opciones para pacientes resistentes al tratamiento con esteroides, como ciclosporina, análogos de la trombopoyetina (eltrombopag y romiplostim), ciclofosfamida, alcaloides vinca (vincristina o vinblastina), danazol y esplenectomía. El romiplostim ha demostrado resultados prometedores porque incrementa la cantidad de plaquetas con menores efectos adversos y menor necesidad de esplenectomía. Los otros medicamentos son útiles; sin embargo, su prescripción está limitada en pacientes con este padecimiento.

REFERENCIAS

1. Neunert C. Idiopathic thrombocytopenic purpura: advances in management. Clin Adv Hematol Oncol 2011;9(5):404-406.
2. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. Br J Haematol 2011;153(4):437-50. Epub 2011 Apr 5.
3. Pustovaia EI, Safonova TI, Riadnenko AA, Kolosova EN. Clinical statistics and effectiveness of different treatments of idiopathic thrombocytopenic purpura. TerArk.
4. Rodeghiero F, et al. Standardization of terminology, definition and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113(11):2386-2393.
5. Provan D, et al. International consensus reports on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168-186.
6. Cuker A, et al. Immune thrombocytopenia. American Society of Hematology 2010;377-384.
7. George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. Haematologica 2009;94(6): 759-762.
8. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168.
9. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113:2386.
10. Guidry JA, George JN, Vesely SK, et al. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. Eur J Haematol 2009;83:175.

11. Praituan W, Rojnuckarin P. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J ThrombHaemost* 2009;7:1036.
12. Donald M. Arnold, Ishac Nazi, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronicrefractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115:29-31.
13. Stevens W, Koene H, et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *The Netherlands Journal of Medicine* 2006;356-363.
14. Kuter DJ, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9610):395-403.
15. Kuter DJ, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *New Engl J Med* 2011; 363(20).
16. Bussel JB, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357(22): 2237-2247.
17. Liberman AC, Druker J, Refojo D, y col. Mecanismos moleculares de acción de algunas drogas inmunosupresoras. *Medicina* 2008;68:455-464.
18. Díaz GC. Mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores. *Revista Chilena de Reumatología* 2008; 24(2):73-88.
19. Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Vizcaíno-Carruyo J. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica. Buscando algo mejor. *Invest Clin* 2009;50(1):95-108.
20. Facon T, Caulier MT, Wattel E, et al. A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus i.v. injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients. *Br J Haematol* 1994;86:678.
21. Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, Berrebi A. Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: rethinking old cures. *Am J Hematol* 2006; 81:423.
22. Vizcaíno G, Diez-Ewald M, y col. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica. Buscando algo mejor. Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette.
23. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.
24. Waintraub SE, Brody JI. Use of anti-D in immune thrombocytopenic purpura as a means to prevent splenectomy: case reports from two University Hospital Medical Centers. *Semin Hematol* 2000;37:45-49.
25. Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase iii multicenter randomized trial. *Cancer* 2006;106(4):848-58. [PubMed 16404741]
26. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004;79:504.
27. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3.
28. Weinblatt ME, Kochen J, Ortega J. Danazol for Children with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Am J Dis Child* 1988;142(12):1317-1319.

Aspectos de actualidad en enfermedad de Fabry

Bianca Ethel Gutiérrez-Amavizca,* Luis E. Figueroa**

RESUMEN

La enfermedad de Fabry es una alteración por depósito lisosomal debida a la deficiencia de enzima α -galactosidasa A, que hidroliza globotriaosilceramida y ocasiona su acumulación en las células y tejidos del organismo. Los varones con fenotipo clásico presentan angioqueratomas, acroparestesias, hipohidrosis y córnea verticilata de inicio en la infancia, con disminución marcada de la supervivencia. La muerte ocurre entre la cuarta y quinta décadas de la vida como consecuencia de las complicaciones renales, cardiovasculares y cerebrovasculares. Las mujeres con un espectro amplio en la severidad de la enfermedad pueden permanecer asintomáticas o padecer los síntomas clásicos que manifiestan los varones. En la actualidad, el tratamiento es con terapia de reemplazo enzimático. El objetivo de esta revisión es presentar una perspectiva actual y los progresos en la enfermedad de Fabry.

Palabras clave: enfermedad de Fabry, α -galactosidasa A, globotriaosilceramida.

ABSTRACT

Fabry disease is a lysosomal storage disease due to deficiency of the enzyme acid α -Galactosidase, which hydrolysis of globotriaosylceramide, causing its accumulation in cells and body tissues. Most males with classic phenotype have angiokeratoma, acroparesthesias, hypohidrosis and cornea verticillata childhood-onset, and have a marked decrease in life span, death occurs between the fourth and fifth decade of life secondary to renal, cardiovascular and cerebrovascular complications. Carriers female have a wide spectrum of disease severity, from asymptomatic to the presentation of characteristic symptoms as men. Currently, the treatment is enzyme replacement therapy. The aim of this paper is to present a current perspective and advances in Fabry disease.

Key words: Fabry Disease, α -Galactoside A, globotriaosylceramide

La enfermedad de Fabry (MIM 301500) es un padecimiento por depósito lisosomal, ligada al cromosoma X, causada por la deficiencia de la enzima α -galactosidasa A (α -Gal A; EC 3.2.1.22), que hidroliza el glucoesfingolípido globotriaosilceramida (Gb3), que origina su acumulación progresiva en los lisosomas del endotelio vascular; los podocitos y otros tejidos dan lugar a insuficiencia renal progresiva, afectación cardíaca

y del sistema nervioso. Es la segunda causa más común de alteraciones del almacenamiento lisosomal, después de la enfermedad de Gaucher.¹ Las manifestaciones clínicas se inician desde la infancia, con acroparestesias, hipohidrosis, angioqueratomas, pero son sutiles y suelen confundirse con otras enfermedades, razón por la que en la mayoría de los casos se diagnostica en estadios avanzados. En el pasado se creía que la enfermedad sólo afectaba a los hombres y que las mujeres sólo eran portadoras asintomáticas; sin embargo, se ha observado que también pueden manifestar signos y síntomas y ser tan severos como en los varones.² En 1898, los dermatólogos Johannes Fabry (en Alemania) y William Anderson (en Gran Bretaña), publicaron y describieron de manera independiente el caso de los primeros pacientes con el padecimiento que hoy se conoce como enfermedad de Fabry.³

* Estudiante del doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

** Doctor en Ciencias, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Bianca Ethel Gutiérrez A. Apartado postal 1-3838. Guadalajara 44100, Jalisco, México. Correo electrónico: ethel90210@gmail.com.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Amavizca BE, Figueroa LE. Aspectos de actualidad en enfermedad de Fabry. Med Int Mex 2012;28(2):177-181.

www.nietoeditores.com.mx

Epidemiología

La incidencia de enfermedad de Fabry en hombres es de un caso por cada 117,000 nacidos vivos, con variación desde 1 en 40,000 hasta 1 en 400,000, para la forma clásica.

La prevalencia de la variante renal es de 0.2-1.2% en pacientes con enfermedad renal crónica. En pacientes con cardiomiopatía hipertrófica idiopática, la prevalencia de enfermedad de Fabry (variante cardíaca) es de 1-6.3%.⁴ La prevalencia de la variante cerebrovascular de enfermedad de Fabry en pacientes jóvenes con evento vascular cerebral criptogénico es 4.9% en varones y 2.4% en mujeres.⁵ En Latinoamérica no se cuenta con datos epidemiológicos precisos pero se estima que la incidencia debe ser similar a la reportada en otras poblaciones debido a que tiene una distribución panétnica.⁶ La prevalencia de mujeres con la mutación de enfermedad de Fabry se estima en 1:339,000 en el Reino Unido.⁷ En promedio, los varones afectados, sin tratamiento, mueren a los 50 años, por complicaciones renales, cardiovasculares y cerebrovasculares.⁸

Genética

El gen *GLA* (MIM 300644) se localiza en Xq22.1, y tiene siete exones que codifican para la enzima α -Gal A, que consta de 429 aminoácidos, incluido el péptido señal de 31 residuos en el extremo amino terminal.⁹ En la actualidad se han identificado más de 500 mutaciones en el gen *GLA*, la mayoría privadas; es decir, únicas o confinadas a una familia, y se han encontrado mutaciones a lo largo de todo el gen.¹⁰ El 57% es causado por mutaciones de sentido equivocado, 11% mutaciones sin sentido, 18% pérdidas, 6% inserciones y 6% defectos en el corte y empalme. En pocas ocasiones se han encontrado mutaciones de *novus* por lo que la ausencia de historia familiar sugerente de enfermedad de Fabry no es regla para descartar la enfermedad.¹¹

Existe poca correlación genotipo-fenotipo.^{12,13} La enzima α -Gal A es una glucoproteína homodimérica de 101 kDa que se sintetiza como un precursor de 50 kDa, y se procesa a una forma madura lisosomal de 46 kDa después de la eliminación del péptido señal, durante su transporte a los lisosomas a través de la vía de manosa-6-fosfato.¹⁴ La enzima α -Gal A es una hidrolasa ácida lisosomal con una actividad óptima a un pH de 3.8-4.6.¹⁵

Fisiopatología

El depósito de Gb3 ocurre en los lisosomas, donde causa aumento de volumen de la célula, hipertrofia del tejido y, posteriormente, insuficiencia orgánica y muerte celular. Su depósito es principalmente en el endotelio y la capa media de pequeños vasos, túbulos renales y glomérulo, músculo cardíaco y miofibrillas de conducción, ganglios autonó-

micos y estructuras cerebrales. Así mismo, el depósito temprano de Gb3 que ocurre en los podocitos, ocasiona proteinuria e insuficiencia renal.¹⁶

Herencia

La enfermedad de Fabry se hereda de forma ligada al cromosoma X, clásicamente se había descrito que sólo afectaba a varones, y que las mujeres portadoras tenían pocos síntomas atribuibles a la enfermedad, pudiendo en raras ocasiones presentar la forma clásica, debido a la inactivación no aleatoria del cromosoma X. Sin embargo, en la actualidad se sabe que las mujeres pueden estar tan afectadas como los varones.¹⁶ Las mujeres tienen dos cromosomas X, de los que uno se inactiva al azar y forma la cromatina sexual. Por motivos poco conocidos, en ocasiones hay una inactivación sesgada de uno de los dos cromosomas, aunque este proceso no explica por completo las manifestaciones en las mujeres.¹⁷

Manifestaciones clínicas

El inicio de la forma típica de la enfermedad de Fabry es durante la infancia o adolescencia para hombres y mujeres. La edad de inicio en hombres es de 6-10 años, y en mujeres de 8.1-14 años.¹⁸ Las manifestaciones clínicas son progresivas como consecuencia de la acumulación de Gb3 en diferentes órganos. Las manifestaciones clínicas distribuidas por sexo y edad de inicio se encuentran en el Cuadro 1.¹⁹

De acuerdo con las manifestaciones clínicas, se divide en dos grupos:

1) Clásica: inician en la infancia o adolescencia y alcanzan una afectación grave en la tercera o cuarta décadas de la vida. La supervivencia promedio de los pacientes con enfermedad de Fabry es aproximadamente de 50 años, si el paciente se encuentra en diálisis o trasplantado.¹⁰ Las manifestaciones clínicas incluyen:

- **Neurológicas:** caracterizada por acroparestesias, que es un dolor intermitente en las extremidades de tipo urente, intenso, especialmente en las palmas de las manos y plantas de los pies; a los episodios de dolor agudo con una duración de horas a días se le llama “crisis de Fabry”, que pueden desencadenarse por el ejercicio, fiebre, fatiga, estrés, cambios de condiciones atmosféricas o ingestión de alcohol.²⁰ El dolor coexiste en 60-80% de los niños y niñas, y es uno de los síntomas tempranos de enferme-

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry distribuidas por sexo¹⁹

Signo/Síntoma	Masculinos		Femeninos	
	Edad media de inicio (años)	Frecuencia (%)	Edad media de inicio (años)	Frecuencia (%)
Acroparestesia	13±12	72	19±17	52
Angioqueratoma	19±14	69	30±17	36
Hipohidrosis	22±16	54	25±21	25
Dolor abdominal	23±15	40	24±20	30
Diarrea	25±17	37	22±17	20
Depresión	32±15	24	37±16	21
Proteinuria	33±12	48	39±17	34
Hipertensión arterial sistémica	36±13	26	46±15	18
Insuficiencia renal	36±11	20	44±16	3
Hipertrofia ventricular izquierda	39±10	43	50±11	26
Accidente cerebral vascular	39±12	9	52±14	6
Angina de pecho	42±5	31	49±13	11

dad de Fabry.^{21,22} Las alteraciones en el sistema nervioso autónomo incluyen: disminución de la sudoración (hipohidrosis) o ausencia (anhidrosis), dificultad en la deglución, anomalías del ritmo cardíaco y motilidad gastrointestinal.²³

- **Dermatológicas:** aparecen angioqueratomas, que son lesiones angiectásicas de color azulado a rojo, localizadas, preferentemente, en la región infraumbilical, los flancos abdominales y los genitales, que aumentan de tamaño y número con la edad.²⁴
- **Oftalmológicas:** la lesión ocular más típica es la córnea verticilata, que consiste en opacidades radiadas en la córnea, que no afectan la visión, y sólo se observan por medio de la lámpara de hendidura. Se encuentra en todos los pacientes masculinos con enfermedad de Fabry, y en 70-90% de las portadoras.²⁵
- **Otológicas:** el tinnitus puede ser un signo temprano de enfermedad de Fabry. Esta manifestación se reporta en 27% de los niños (edad de inicio 12.3 ± 4.0 años) y 27% de las niñas (edad de inicio 11.5 ± 4.1 años). También pueden aparecer vértigo.²⁶ La hipoacusia neurosensorial se encuentra en 57-80% de los varones.²⁷
- **Cardíacas:** pueden cursar con hipertrofia ventricular izquierda, sin hipertensión arterial sistémica, valvulopatías (insuficiencia mitral), dilatación de la aorta ascendente, enfermedad arterial coronaria que conducen a insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias e infarto de miocardio.²⁸

- **Renales:** una de las mayores complicaciones de la enfermedad de Fabry es la nefropatía que se inicia en la segunda década de la vida, e inevitablemente conlleva a un estadio renal terminal, lo que requiere diálisis o trasplante renal. En los riñones se depositan Gb3 en los podocitos, el mesangio, el endotelio capilar glomerular, el epitelio tubular, las células endoteliales e intersticiales, y glomerulosclerosis en etapas tempranas.²⁹
- **Gastrointestinales:** dolor abdominal recurrente, tipo cólico, localizado a la mitad del abdomen inferior. Los pacientes suelen padecer: náuseas, vómito, distensión abdominal y diarrea.¹⁰
- **Cerebrovasculares:** la edad de inicio de los síntomas cerebrovasculares es a los 34 años en los hombres y 40 en las mujeres: evento vascular cerebral prematuro, ataque isquémico transitorio, lesiones en la materia blanca, hemiparesia, vértigo o mareos.¹¹

2) **Formas atípicas:** ocurren tardíamente, con síntomas de menor severidad y las complicaciones por lo general sobrevienen después de los 40 años de edad.

- a) **Variante cardíaca:** aparece en la quinta o sexta décadas de la vida, con afectación cardíaca, incluida la hipertrofia del ventrículo izquierdo, cardiomegalia y anomalías en la conducción. Puede haber proteinuria pero no llegan a la insuficiencia renal.³⁰
- b) **Variante renal:** se inicia en la tercera o cuarta décadas de la vida. Se caracteriza por microalbuminuria,

proteinuria e insuficiencia renal de inicio tardío, sin manifestaciones de tipo clásico.²⁹

- c) **Variante cerebrovascular:** aparece en la quinta década de la vida con evento vascular cerebral idiopático, ataque isquémico transitorio, hemorragia intracraneal y dolicoectasia vertebrobasilar.⁴

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de enfermedad de Fabry es indispensable la sospecha clínica inicial. Los antecedentes familiares son de gran ayuda; sin embargo, en muchas ocasiones no son evidentes. En pacientes masculinos, con fenotipo clásico o alguna variante, el diagnóstico bioquímico se establece mediante la determinación de la actividad de α -Gal A en leucocitos de sangre periférica o fibroblastos y diagnóstico molecular para identificar la mutación. En contraste, las portadoras pueden tener concentraciones normales o muy disminuidas de la actividad de α -Gal A, por lo que esta prueba es poco confiable en ellas y se debe realizar el estudio molecular.³¹

El diagnóstico de enfermedad de Fabry es importante porque permite el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático de los pacientes afectados y la identificación de los familiares afectados asintomáticos y el consejo genético. El diagnóstico temprano es la base para el pronóstico favorable en enfermedad de Fabry; sin embargo, existe un retraso en el diagnóstico de la enfermedad de Fabry de 13.7 a 16.3 años.¹⁹

Diagnóstico diferencial

Algunos síntomas pueden tener una presentación sutil y, por lo tanto, confundirse con otras enfermedades: fiebre reumática, eritromegalia, síndrome de Raynaud, esclerosis múltiple, polineuropatía desmielinizante crónica intermitente, lupus y síndrome de Alport, entre otros.³²

TRATAMIENTO

Hasta el año 2001 sólo se disponía de terapias sintomáticas y paliativas para el tratamiento de la enfermedad de Fabry. En la actualidad, el tratamiento tiene como objetivo disminuir la acumulación de Gb3 mediante la terapia de reemplazo enzimático con α -Gal A: Fabrazyme® (agalsidasa beta) que se obtiene a partir de células de ovario de hámster chino y Replagal® (agalsidasa alfa) se obtiene por

ingeniería genética a partir de células humanas.³³ Ambos fármacos intervienen en el control del almacenamiento de los glucoesfingolípidos y son igualmente efectivos.³⁴

CONCLUSION

La enfermedad de Fabry es un padecimiento grave, progresivo, que deteriora la calidad de vida y lleva a una muerte temprana, casi siempre diagnosticada cuando la afectación está muy avanzada, y el daño orgánico y tisular es irreversible. El espectro de la severidad de las portadoras es desde asintomáticas hasta los mismos síntomas clásicos de los varones. Los pacientes con enfermedad de Fabry enfrentan grandes dificultades que implican la visita a más de ocho especialistas antes de tener un diagnóstico correcto, lo que puede tardar años. El diagnóstico temprano, si bien resulta un reto, es la clave para un buen pronóstico en enfermedad de Fabry. En la actualidad, en México se dispone de la terapia de reemplazo enzimático que, si bien es costosa sus ventajas son decisivas para mejorar la calidad de vida del paciente porque modifica el curso de la enfermedad y disminuye en forma significativa las concentraciones de Gb3 en etapas tempranas.

REFERENCIAS

1. Andrikos E, Iatrou C, Boletis JN, et al. Evolution of Fabry disease in male patients: The Greek experience. *Clin Nephrol* 2010;73:58-63.
2. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004;144:S20-S26.
3. Fabry H. An historical overview of Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2002;24:3-7.
4. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, et al. Prevalence of Fabry Disease in a Cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2010;41:863-868.
5. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1794-1796.
6. Martins AM, D'Almeida V, Kyosen SO, et al. Guidelines to Diagnosis and Monitoring of Fabry. *J Pediatr* 2009;155:S19-31.
7. Pinto LC, Vieira TA, Giugliani R, et al. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:14.
8. Hughes D. Early intervention in females with Fabry disease? *Acta Paediatr* 2008; 97:41-47.
9. Kornreich R, Bishop DF, Desnick RJ. The gene encoding alpha-galactosidase A and gene rearrangements causing Fabry disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1989;102:30-43.

10. MacDermot KD, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750-760.
11. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-346.
12. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2005;94:87-92.
13. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:741-748.
14. Filoni C, Caciotti A, Carraresi L, et al. Functional studies of new GLA gene mutations leading to conformational fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:247-252.
15. Garman S, Garboczi D. The Molecular Defect Leading to Fabry Disease: Structure of Human α -Galactosidase. *J Mol Biol* 2004;337:319-335.
16. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;3733-3774.
17. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse. *Nature* 1961;190:372-373.
18. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry Disease via Analysis of Family History. *J Genet Counsel* 2008;17:79-83.
19. Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford Pharma Genesis, 2006;183-188.
20. Torvin Møller A, Winther Bach F, Feldt-Rasmussen U, et al. Functional and structural nerve fiber findings in heterozygote patients with Fabry disease. *Pain* 2009;145: 237-245.
21. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008;64:550-555.
22. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;22;5:30.
23. Kolodni E, Pastores G. Anderson Fabry disease: Extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S150-S153.
24. Clark J. Narrative Review: Fabry Disease. *Ann Intern Med* 2007;146:425-433.
25. Morier A, Minter J, Tyszko R, et al. Ocular manifestations of Fabry disease within in a single kindred. *Optometry* 2010;81:437-449.
26. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, et al. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:787-794.
27. Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, et al. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx* 2009;627-632.
28. O'Mahony C, Elliott P. Anderson-Fabry Disease and the Heart. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52:326-335.
29. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102-2111.
30. Barbey F, Brakch N, Linhart A, et al. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:839-844.
31. Arias Martínez N, Barbado Hernández F, García Consuegra F, et al. Fabry's disease: long-term study of a family. *Eur J Intern Med* 2004;15: 210-215.
32. Marchesoni C, Roa N, Pardo A, et al. Misdiagnosis in Fabry Disease. *J Pediatr* 2010;156:828-831.
33. Eng CM, Banikazemi M, Gordon R, et al. A phase clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001;68:711-722.
34. Schiffmann R, Martin R, Reimschisel T, et al. Four-Year Prospective Clinical Trial of Agalsidase Alfa in Children with Fabry Disease. *J Pediatr* 2010;156: 832-837.

Tripanosomiasis americana. Enfermedad de Chagas. Enfermedad de Chagas-Cruz. Enfermedad de Chagas-Mazza: historia de un epónimo

Guillermo Murillo Godínez*

RESUMEN

El uso de los epónimos, aunque cuestionado, sigue vigente en el lenguaje médico. En el caso de la tripanosomiasis americana, actualmente se le conoce como enfermedad de Chagas, enfermedad de Chagas-Cruz o enfermedad de Chagas-Mazza y, anteriormente, tenía otros epónimos. Desde el punto de vista histórico médico es interesante e importante recordar el porqué de estos epónimos, sobre todo, a raíz del primer centenario del descubrimiento del agente causal celebrado hace tres años ya que, caso poco frecuente en medicina, prácticamente un solo investigador describió el agente causal, el vector, sus reservorios animales y su cuadro clínico en humanos.

Palabras clave: tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas, enfermedad de Chagas-Cruz, enfermedad de Chagas-Mazza, epónimos.

ABSTRACT

The use of eponyms, although questioned, still exists in the medical language. In the case of American trypanosomiasis, now known as Chagas disease, Chagas-Cruz disease or illness of Chagas-Mazza, and previously had other eponyms. From the standpoint of medical history is interesting and important to remember why these eponyms, especially following the first centenary of the discovery of the causative agent three years ago, concluded that rare case in medicine, almost a single investigator, described the causative agent, vector, animal reservoirs and their clinical picture in humans.

Key words: Chagas disease, Chagas-Cruz disease, illness of Chagas-Mazza, eponyms.

La tripanosomiasis americana es universalmente conocida por el epónimo de enfermedad de Chagas; en nuestro medio, pocos se refieren a ella como enfermedad de Chagas-Mazza y, en general, son menos aún los que hacen referencia a la misma con el nombre de enfermedad de Chagas-Cruz. Los sinónimos de tiroiditis parasitaria, *opilação* (bloqueo), careotripanosis o el adjunto de sudamericana, han quedado en desuso. Desde el punto de vista histórico médico es interesante e importante recordar el porqué de estos epónimos, sobre todo, a raíz

del primer centenario del descubrimiento del agente causal celebrado hace tres años ya que, caso poco frecuente en medicina, prácticamente un solo investigador, describió el agente causal, el vector, sus reservorios animales y su cuadro clínico en humanos.

Los epónimos

Según el Diccionario de la lengua española de la Real Academia Española, epónimo es "...el nombre de una persona o de un lugar que designa un pueblo, una época, una enfermedad, una unidad, etc."¹ Ya se ha cuestionado la conveniencia del uso de los epónimos en el lenguaje médico, ya que en algunos casos dicho uso ha dado lugar a injusticias históricas, confusiones, etc.^{2,3,4}

Carlos Chagas, Oswaldo Cruz y su codescubrimiento

El médico brasileño **Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas**, fue el primero de los cuatro hijos de José Justiniano Chagas y de Mariana Cândida Ribeiro de Castro Chagas; nació el 9 de julio de 1878,¹ en la Hacienda Bom Retiro, próxima a la ciudad de Oliveira, en Minas Gerais,

* Medicina Interna

Correspondencia: Dr. Guillermo Murillo Godínez. Crisantemos 116, colonia Prados de la Capilla. Querétaro 76176, Qro. Correo electrónico: tlmx2167747@prodigy.net.mx
Recibido: 11 de octubre 2011. Aceptado: enero 2012.

Este artículo debe citarse como: Murillo-Godínez G. Tripanosomiasis americana. Enfermedad de Chagas. Enfermedad de Chagas-Cruz. Enfermedad de Chagas-Mazza: historia de un epónimo. Med Int Mex 2012;28(2):182-186.

www.nietoeditores.com.mx

Brasil. En 1903 se doctoró en medicina, en la Facultad de Medicina de Río de Janeiro, con la tesis titulada “La hematología del paludismo”. En julio de 1904 se casó con Iris Lobo, con quien procreó a Evandro Chagas (1905-1940) y a Carlos Chagas Filho (1910-2000), quienes a su vez también fueron renombrados científicos. Murió el 8 de noviembre de 1934, a los 56² años, súbitamente, de un infarto miocárdico probablemente motivado por su ritmo de trabajo excesivo, su tabaquismo y por la cardiopatía propia de la enfermedad que lleva su nombre.^{5,6}



Carlos Chagas

Oswaldo Gonçalves Cruz, nació el 5 de agosto de 1872, en la ciudad de São Luís do Paraitinga, Brasil; fue hijo del también médico Bento Gonçalves Cruz y de Amália Taborda Bulhões Cruz. En 1892 se tituló en la Escuela de Medicina de Río de Janeiro. En 1893 contrajo matrimonio con Emília da Fonseca, el matrimonio tuvo seis hijos: Elisa, Bento, Hercília, Oswaldo, Zahra y Walter. Fue el primer director (Chagas fue el segundo) del Instituto de Manguinhos (Instituto de Seroterapia Federal en 1900, Instituto Oswaldo Cruz a partir de 1908 y origen de la actual Fundación Oswaldo Cruz-Fiocruz). Murió en Petrópolis, el 11 de febrero de 1917.^{5,7}

En junio de 1907, por solicitud de Cruz, Chagas partió junto con Belisário Penna (1868-1939) hacia el norte de Minas Gerais, en una nueva empresa contra la malaria; entre Corinto y Pirapora, una epidemia de esa enfermedad paralizaba las obras del Ferrocarril Central de Brasil, cuya meta era integrar el Sur con el Norte del país, mediante la conexión de Río a Belém de Pará; en el pueblo de São Gonçalo das Tabocas (denominado Lassance desde febrero de 1908), donde se construía una estación del Ferrocarril, Chagas instaló un laboratorio en un vagón de tren. En un viaje a Pirapora, pernoctó junto con los ingenieros del Ferrocarril, en un rancho a orillas del riachuelo Buruti Pequeno; el jefe de la comisión de ingenieros, Cornelio Homem Cantarino Motta, le había hablado sobre un insecto hematófago muy común en la región, conocido como *barbeiro* (barbero, por el hábito de picar el rostro de sus víctimas mientras dormían) o chinche besucona o vinchuca (Chagas lo llamó *Conorhinus sanguisuga*; después nombrado *Panstrongylus megistus*); el insecto era abundante en las chozas en empalizada de la región, escondiéndose en las rendijas y agujeros de las paredes de barro durante el día y atacando a sus habitantes durante la noche; en ese rancho Penna capturó algunos insectos y Chagas los examinó encontrando en sus intestinos formas flageladas de un protozoo que llamó *chritidias* (hoy epimastigotes) y que pensó que podrían ser una fase evolutiva del *T. minasense* (también descubierto por Chagas en los monos - *Callitrix penicillata* - de la región); para ampliar los exámenes, le envió algunos insectos a Cruz quien los puso en contacto con monos criados en laboratorio, y casi un mes después, Cruz le comunicó a Chagas que había encontrado formas de *tripanosoma* en la sangre de uno de los animales; a su regreso, Chagas comprobó que se trataba de una especie nueva que denominó *Schizotrypanum* (del gr. *schistos*, dividir, *trypanon*, con orificio) *cruzi*, en reconocimiento a Cruz. La nota que anunció el descubrimiento se publicó inicialmente en portugués, en la revista *Brasil Médico*, el 17³ de diciembre de 1908 y al año siguiente en una revista alemana;⁸ no debe extrañar la publicación en Alemania pues Chagas mantenía contacto con Stanislas von Prowazec, quien en 1908 fue invitado por Cruz a Manguinhos, y con H. Hartmann; además, era la época en que el inglés aún no dominaba en las ciencias.^{5,6} Ya se tenía identificado el agente causal, ya se había experimentado en animales, pero aún faltaba encontrar el parásito en los humanos; el 14 de abril de 1909, Chagas

encontró el *T. cruzi*, en la sangre de una niña febril de dos años llamada Rita (por un tiempo se pensó que la niña se llamaba Berenice Soares de Moura)^{5,9} y en forma similar a la descripción del nuevo agente patógeno, la publicación del caso humano la hizo primero en portugués y después en alemán y en francés;^{10,11,12} comparativamente, los primeros casos en México fueron reportados, en 1940, por Mazzotti, en dos pacientes de Oaxaca¹³ y los primeros casos en Jalisco y Zacatecas, se reportaron en 1967.¹⁴ Chagas fue galardonado con el premio Schaudinn¹⁵ y varias veces nominado al premio Nobel de Medicina.

Lo relatado en este apartado explica el porqué de los epónimos de enfermedad de Chagas (epónimo propuesto por Miguel Couto-1865-1934-, maestro de Chagas)¹⁵ o de enfermedad de Chagas-Cruz, que citan algunos.^{16,17,18}



Rita ("Berenice")

Salvador Mazza y su contribución

El médico argentino **Salvador Mazza**, nació en Buenos Aires, el 6 de junio de 1886; fue hijo de Francesco Mazza y Giuseppa Alfise, inmigrantes italianos. Se doctoró en medicina en 1910. En 1914 se casó con Clorinda Brígida Razori. En 1916 conoció a Chagas. En 1919 algunos



Oswaldo Cruz

investigadores cuestionaron la importancia social de la tripanosomiasis americana dada por Chagas al padecimiento; los críticos de Chagas, en 1922-1923, cuestionaron también la autoría de su descubrimiento, dándole sólo el crédito a Cruz.⁵ Mazza hizo el primer esfuerzo serio por apoyar a Chagas.⁶ En 1926, Mazza realizó los primeros diagnósticos de tripanosomiasis americana en Argentina. Falleció el 9 de noviembre de 1946,⁴ de un infarto cardíaco, al parecer precipitado por la forma cardíaca de la tripanosomiasis, mientras se encontraba participando en un congreso médico en Monterrey, Nuevo León, México; está sepultado en el Cementerio de Olivos, en Buenos Aires; su sepulcro fue declarado monumento histórico por el Honorable Concejo Deliberante de Vicente López y mediante la Ordenanza 11.342 del año 1997.¹⁹

Por lo referido, principalmente en la Argentina, muchas veces se le llama enfermedad de Chagas-Mazza.^{6,20}

Tiroiditis parasitaria, *opilação*, careotripanosis, tripanosomiasis sudamericana

- Chagas informó que en los pacientes se presentaban, entre otros signos (p. ejem. signo de Romaña⁵ o de



Salvador Mazza

Romaña-Mazza, signo de Mazza-Benítez,⁶ etc.), un edema parecido al mixedema del bocio hipotiroideo y que, además, las regiones endémicas de bocio, también lo eran de la tripanosomiasis; por lo anterior, uno de los sinónimos del padecimiento era el de tiroiditis parasitaria.^{21,22,23} Sin embargo, ya desde 1915-1916, algunos investigadores liderados por el austriaco Rudolf Kraus (1868-1932) afirmaron que se trataba de endemias distintas y, sólo superpuestas. En un Congreso realizado en Buenos Aires, en 1916, Chagas reiteró que la enfermedad no se restringía a los aspectos tiroideos y dejó la cuestión del bocio como abierta a la discusión.⁵

- El *opilação* (bloqueo), era otro de los sinónimos del padecimiento.^{21,22} Dicho nombre de uso común en Brasil desde 1648, al igual que el de *canção* (cansancio), se ha hecho equivalente de la *caquexia africana* y esta de la anquilostomiasis. Lo anterior sólo demuestra la inespecificidad de los términos antiguos y la interrelación existente entre varios padecimientos parasitarios, por diversos motivos, como los que se encuentran, por ejemplo, entre la leishmaniasis, la tripanosomiasis americana y la otra tripanosomiasis, o sea, la africana (enfermedad del sueño), englobando ésta última denominación, tanto a la gambiense (África Occidental) como a la rodesiense (África Oriental).
- El sinónimo de careotripanosis, también ha quedado en desuso.²³
- Cuando inicialmente se describió la tripanosomiasis americana, se le llamó sudamericana, por su localización geográfica conocida. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud estima que la enfermedad de Chagas afecta entre 16 y 18 millones de personas, distribuidas por toda América, desde el Sur de Estados Unidos (500,000 afectados ahí) hasta Argentina, localizadas mayormente en áreas pobres; incluso, se calcula que en España hay 68,000 enfermos procedentes de Latinoamérica. Por lo anterior, el complemento de sudamericana, ha quedado obsoleto. Como era lo esperable, inicialmente se hablará en forma más restringida aún de sólo tripanosomiasis brasileña.²⁴

Epílogo

Chagas era un convencido de lo que en nuestro medio Alejandro Celis y José Nava llamaron *patología de la pobreza*,²⁵ por ello, en una carta a Mazza le decía: "...Hay un designio nefasto en el estudio de la tripanosomiasis. Cada trabajo, cada estudio, apunta un dedo hacia una población mal nutrida que vive en malas condiciones; apunta hacia un problema económico y social, que a los gobernantes les produce tremenda desazón pues es testimonio de incapacidad para resolver un problema tremendo. No es como el paludismo un problema de bichitos en la naturaleza, un mosquito ligado al ambiente o como lo es la esquistosomiasis, relacionada a un factor ecológico límico (del gr. *limnae*, cuerpo de agua) casi inalterable o incorregible. Es un problema de vinchucas, que invaden y viven en

habitaciones de mala factura, sucias, con habitantes ignorados, mal nutridos, pobres y envilecidos, sin esperanza ni horizonte social y que se resisten a colaborar. Hable de esta enfermedad y tendrá gobiernos en contra. Pienso que a veces más vale ocuparse de infusorios o de batracios que no despierten alarma de nadie...”⁶

REFERENCIAS

1. Diccionario de la lengua española. Real Academia Española, 2001.
2. Alcaraz AMA. Los epónimos en medicina. *Ibérica* 2002;(4):55-73.
3. Baños DJE, Guardiola E. Medicina y epónimos: el dolor de las vanidades. *Dolor: Investigación, clínica y terapéutica* 1999;14(1):35-36.
4. González LE. ¿Hay que seguir utilizando (algunos) epónimos médicos? *Medicina Clínica* 2010;134(15):703-704.
5. Kropf SP. Carlos Chagas y la ciencia en Brasil: entre el laboratorio y el debate público. *Rev Biomed* 2009;20(3):246-263.
6. Reyes LPA. La vida y obra de Carlos Chagas a cien años de la descripción de la enfermedad de Chagas-Mazza. *Arch Cardiol Mex* 2009;79(4):237-239.
7. Gadelha P. Fiocruz: 110 años de servicios prestados a Brasil. *Rev Biomed* 2010;21(2):109-116.
8. Chagas C. Neue Trypanosomen: Vorläufige mitteilung. *Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene* 1909;13:120-122.
9. de Haro AI. Algunos hechos históricos relacionados con la enfermedad de Chagas. *Rev Mex Patol Clin* 2003;50(2):109-112.
10. Chagas C. Nova especie mórbida do homem, produzida por um trypanozoma (trypanosoma Cruzi): Nota previa. *Brasil Medico* 1909;23:161.
11. Chagas C. Über eine neue trypanosomiasis des meschen. *Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene* 1909;13:351-353.
12. Chagas C. Nouvelle espèce de trypanosomiasis humaine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 1909;2:304-307.
13. Mazzotti L. Dos casos de enfermedad de Chagas en el estado de Oaxaca. *Gac Med Mex* 1940;70:417-420.
14. Cuartero LM, Ponce D, Recco R. Cinco casos nuevos de enfermedad de Chagas en Zacatecas y Jalisco, en la República Mexicana. *Rev Invest Salud Publica* 1967;27:29-36.
15. Paredes EM, Paredes CP. Historia de las tripanosomiasis humanas. *Rev Asoc Med Int Mex* 1996;12(1):38-41.
16. Thomas CL. *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary*. F.A. Davis, Co., Philadelphia, 1977;C-45.
17. Spray M. (ed) *Stedman's Medical Dictionary*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995;315.
18. Soler-Argilaga C. (coord.) *Diccionario Médico Roche*. Barcelona: Doyma, 1993;455.
19. Homenaje a Salvador Mazza. Infoban 01-06-2006 (http://www.infoban.com.ar/despachos.asp?cod_des=3764)
20. Mitelman JE, Giménez LJ, Corvalán OD, Lifschitz A, Mosca W, Rodríguez PH y col. Enfermedad de Chagas-Mazza en las grandes ciudades. *Intramed* (http://www.intramed.net/sitios/libro_chagas/)
21. Domarus AV, Farreras VP, Mazzei ES. Enfermedades infecciosas. Tripanosomiasis. Enfermedad de Chagas. En: *Medicina Interna. Compendio práctico de Patología Médica*. Barcelona: Marín, 1956;1197.
22. Strümpell AV, Seyfarth C. Tripanosis del hombre. Enfermedad de Chagas. En: *Tratado de Patología y Terapéutica especiales de las enfermedades internas para estudiantes y médicos*. Barcelona: Francisco Seix-Editor, 1935;I:258.
23. Garnier M, Delamare V, Delamare J, y col. *Diccionario de los términos técnicos en medicina*. Madrid: Norma, 1981;308.
24. Salvat. *Diccionario Enciclopédico*. Barcelona: Salvat, 1968;2:949.
25. Celis SA, Nava GJ. La patología de la pobreza. *Rev Med Hosp Gen (Mex)* 1970;33(6):371-386.

Situs inversus totalis

Raúl Carrillo Esper,* Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo,** Ricardo Ray Huacuja Blanco,*** Manuel García Graullera,**** Carlos Alberto Carrillo Córdova,¹ Dulce María Carrillo Córdova¹

RESUMEN

El *situs inversus* es un padecimiento poco frecuente. Es una alteración congénita del desarrollo embrionario, caracterizada por disfunción del establecimiento del eje derecha-izquierda con la consecuente inversión en espejo de todos los órganos pares. Se reporta el caso de una paciente de 17 años de edad que ingresó a la unidad de terapia intensiva con diagnóstico de cetoacidosis diabética, en quien se diagnosticó mediante la exploración clínica, dextrocardia con *situs inversus totalis*, diagnóstico que se corroboró mediante electrocardiograma y estudios de imagen. El diagnóstico temprano y oportuno de esta afección evita el riesgo de errores diagnósticos y terapéuticos. **Palabras clave:** dextrocardia, embriología, situs inversus totalis.

ABSTRACT

Situs inversus is an uncommon disease. It is a congenital abnormality during embryonic development, which affects the establishment of left-right axis with the consequent conversion in mirror image of all pair organs. We report the case of a 17-year-old female who was admitted to the Intensive Care Unit, diagnosed with diabetic ketoacidosis. During physical examination we diagnosed dextrocardia with situs inversus totalis, and it was corroborated by additional exams such as electrocardiogram and imaging studies. The early diagnosis and treatment of this entity avoids the risk of diagnosis and therapeutic errors.

Key words: Dextrocardia, Embryology, Situs Inversus Totalis.

La dextrocardia se reconoció por primera vez en 1643 por Marco Severino. Más de un siglo después, en 1788, Matthew Baillie describió el cambio total de imagen en espejo de los órganos torácicos y abdominales en el *situs inversus*.¹ Aunque se tienen registros de una autopsia fechada en 1774 pero realizada

en 1760 al Virrey de México, Marqués de las Amarillas, por Domingo Russi, en la que se describen los hallazgos característicos del *situs inversus*.² El *situs inversus* sucede en 0.01% de la población de Estados Unidos y en México es de 0.001%. Casi siempre es un hallazgo en la exploración física o radiografías de tórax de rutina.³ El objetivo de este trabajo es reportar el caso de una mujer joven con esta afección.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 17 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1, de seis años de evolución. Fue llevada al servicio de Urgencias de la Fundación Clínica Médica Sur debido a un cuadro de dolor abdominal acompañado de náusea, vómito, astenia y adinamia. Se le diagnosticó cetoacidosis diabética y por ello se internó en la unidad de terapia intensiva.

En la exploración física del tórax se palpó choque de la punta a nivel del quinto espacio intercostal, línea media clavicular derecha, auscultación de ruidos cardíacos en el hemitórax derecho y soplo sistólico en el segundo espacio intercostal, línea media clavicular izquierda. El

* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

** Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital General Manuel Gea González.

*** Residente de primer año de Cirugía General. Fundación Clínica Médica Sur.

**** Adscrito al servicio de Ecocardiografía. Fundación Clínica Médica Sur.

¹ Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx

Recibido: 23 de junio 2011. Aceptado: agosto 2011.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Arias-Delgadillo CR, Huacuja-Blanco RR, García-Graullera M, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova DM. Situs inversus totalis. Med Int Mex 2012;28(2):187-191.

www.nietoeditores.com.mx

abdomen se encontró con matidez a la percusión en el epigastrio e hipocondrio izquierdo. El borde hepático se palpó a 2 cm por debajo del reborde subcostal izquierdo. En el electrocardiograma de derivaciones izquierdas se observó inversión de los complejos en DI, DII y aVR, con disminución de la progresión de la onda "R" de V1 a V6. (Figura 1A) Debido a estos hallazgos y posterior a la confirmación de que no existiera inversión de los cables, se realizó electrocardiograma de derivaciones derechas en el que se observó el mismo patrón de inversión de los complejos en DI, DII y AVR; sin embargo, en las derivaciones precordiales, la onda "R" mostró un patrón progresivo positivo de V1 a V6. (Figura 1B) La radiografía de tórax mostró la silueta cardíaca localizada en el hemitórax derecho, con el arco aórtico en la misma posición. La cámara gástrica tenía contenido aéreo en la región subfrénica derecha y elevación del hemidiafragma izquierdo. (Figura 2) En la tomografía computada simple se observó, en los cortes transversales y coronales, una silueta cardíaca en el hemitórax derecho, hígado y vesícula biliar en el hipocondrio izquierdo, al igual que el bazo y la cámara gástrica en el hipocondrio derecho, no se observaron bronquiectasias. (Figura 3)

En el ecocardiograma transtorácico se confirmó la dextrocardia, que fue concordante con la adecuada contractilidad; se observó discreta insuficiencia tricuspídea, y no se encontró ninguna otra alteración. (Figura 4)

DISCUSIÓN

El *situs inversus* completo es una afección excepcional con una incidencia variable de 1 en 6,000-35,000 nacidos vivos y de 1 en 8,000-10,000 adultos.⁴

La causa del *situs inversus* se debe a una alteración en el desarrollo embriológico durante la etapa de gastrulación (tercera semana), periodo durante el que se establecen los ejes craneocaudal, dorsoventral y derecha-izquierda en el embrión.⁵ El mecanismo exacto por el que ocurre el *situs inversus* es aún desconocido; sin embargo, se propone que se debe a una alteración genética, autosómica recesiva, en el brazo largo del cromosoma 14, que afecta la cascada genética responsable de la diferenciación izquierda-derecha.

En el desarrollo normal, cuando la estría primitiva aparece, el factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF-8), secretado por células del nodo y de la estría primitiva, induce la expresión de Nodal (miembro de la familia de

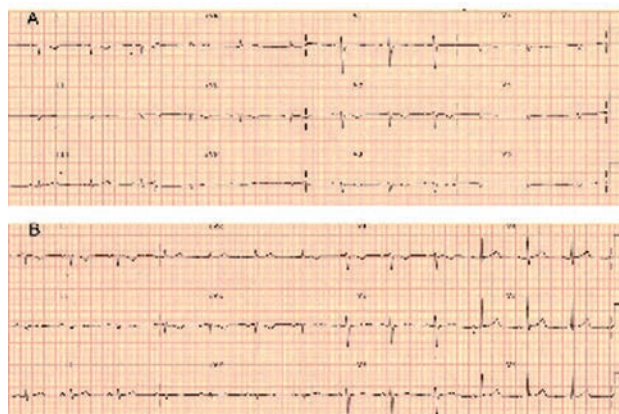


Figura 1. A) Electrocardiograma de derivaciones izquierdas en el que se observa inversión de los complejos en DI, DII y aVR, con progresión inversa de la onda R en las derivaciones precordiales. Nótese la onda R más alta en V1 con la disminución progresiva de la amplitud en las derivaciones V2-V6. **B)** Electrocardiograma de derivaciones derechas en el que se observa inversión de los complejos en DI, DII y AVR, con progresión de la onda R en las derivaciones precordiales. Nótese la onda R de menor amplitud en V1 con aumento progresivo en las derivaciones V2-V6.

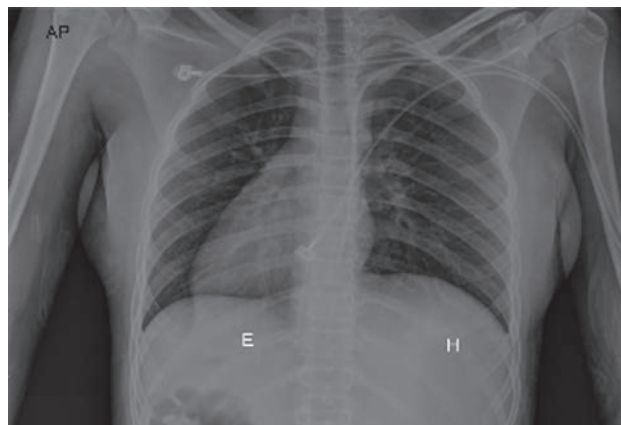


Figura 2. Radiografía anteroposterior de tórax en la que se observa la silueta cardíaca localizada en el hemitórax derecho, con el ápex en la misma dirección, se observa la cámara gástrica (E) con contenido aéreo en la región subdiafragmática derecha, y la sombra hepática (H) en la región subdiafragmática izquierda que condiciona la elevación del hemidiafragma ipsilateral.

genes del factor de crecimiento β que aparece en la región formadora del nódulo primitivo), lo que sólo ocurre en el lado izquierdo del mesodermo. Posteriormente, Nodal inicia una cascada de expresión genética, en conjunto con Lefty², y ambos genes regulan a PITX2 (factor de transcripción responsable del desarrollo asimétrico posterior, incluidos la rotación del intestino y el estómago, la posi-

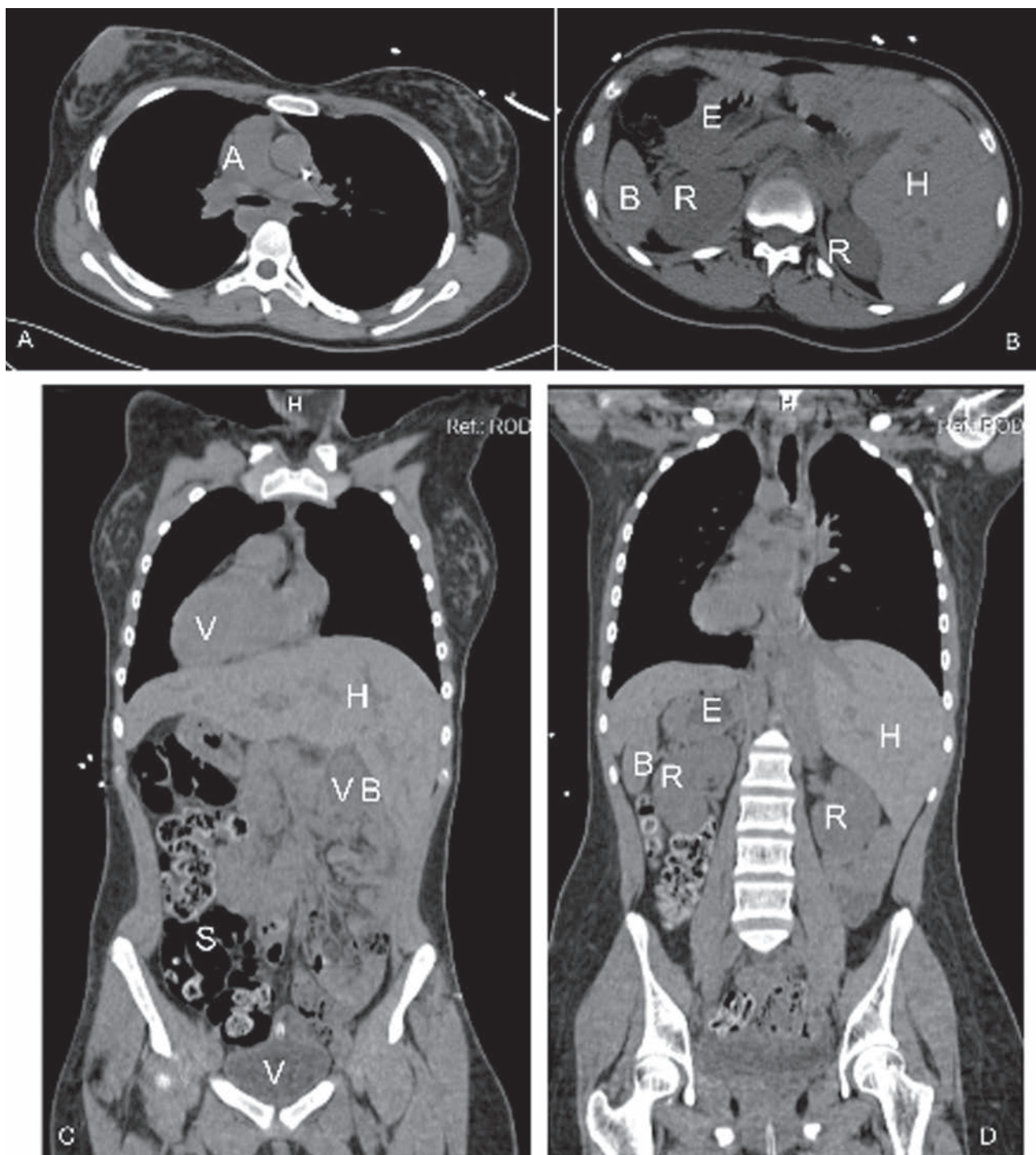


Figura 3. **A)** TAC de tórax en corte transversal donde se observa el arco aórtico (Ao) a la derecha. **B)** Se observa la inversión completa de los órganos, con el estómago (E) y el bazo (B) en el lado derecho del paciente, el hígado (H) del lado izquierdo. **C)** TAC toracoabdominal en corte coronal en donde se observa el corazón y el ventrículo derecho (VD) en el hemitórax derecho, el hígado (H) y la vesícula biliar (VB) en el hemiabdomen izquierdo y el colon sigmoides (S) en el cuadrante abdominal inferior derecho. **D)** En esta proyección se aprecian ambos riñones (RD y RI), con mayor elevación del derecho, el bazo (B) y el estómago (E) en el hemiabdomen derecho y el hígado (H) en el hemiabdomen izquierdo.

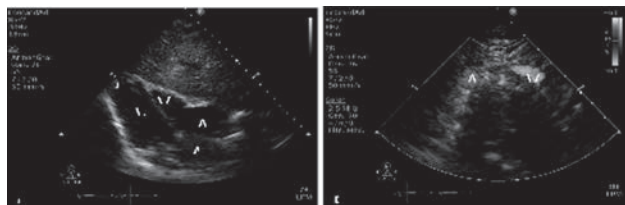


Figura 4. Ecocardiograma transtorácico en proyección subcostal en el que se observa: **A)** Ápex (A) a la derecha, con adecuada disposición del ventrículo derecho (VD), ventrículo izquierdo (VI), aurícula derecha (AD) y aurícula izquierda (AI), conservando la relación anatómica y sin mostrar ninguna malformación. **B)** Proyección subcostal en la que se observa el *situs inversus* abdominal, con la aorta (Ao) a la derecha y la vena cava (VC) a la izquierda.

ción del bazo y la lobulación asimétrica de los pulmones). De manera simultánea, el gen *Lefty1* es expresado en el lado izquierdo de la placa neural y con el gen *Sonic Hedgehog* (expresado en la notocorda), actúan como barrera para bloquear la señalización hacia el lado derecho. Los genes que regulan el desarrollo del lado derecho no están bien definidos; sin embargo, se ha propuesto la expresión del gen de transcripción del factor NKX 3.2 como un probable regulador de los genes responsables del desarrollo del lado derecho del embrión.^{5,6} (Figura 5)

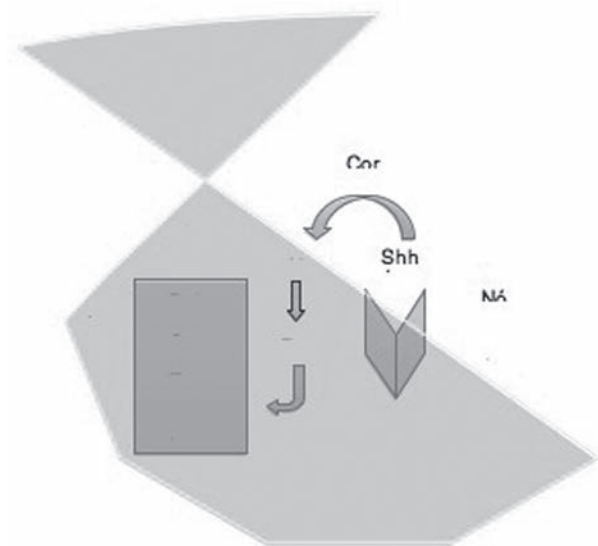


Figura 5. Desarrollo embriológico durante la etapa de gastrulación, en la que se establece la lateralidad, con la diferenciación de los ejes izquierda-derecha. Las células del nodo secretan factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF-8), que estimula al gen nodal para iniciar la cascada de expresión genética para la lateralidad, en donde a su vez participan los genes *Lefty 1*, *Lefty 2* y *Sonic Hedgehog* (SHH). I: Izquierda, D: Derecha, A: Anterior, P: Posterior.

El *situs* describe la posición de las aurículas cardíacas y las vísceras. Se conoce como *situs solitus* a la posición normal y *situs inversus* a la imagen en espejo del *situs solitus*. El *situs* cardíaco está determinado por la ubicación auricular; en el *situs inversus* la aurícula derecha morfológica está situada a la izquierda y la aurícula izquierda morfológica a la derecha. La anatomía pulmonar normal también se invierte; el pulmón izquierdo se encuentra con tres lóbulos y el pulmón derecho con dos. Además, el hígado y la vesícula biliar están a la izquierda, mientras que el bazo y el estómago se ubican a la derecha. El resto de las estructuras internas también son un reflejo en espejo de lo normal.⁷

El *situs inversus* puede subclasificarse en *situs inversus* con levocardia o *situs inversus* con dextrocardia. La clasificación del *situs* es independiente de la posición del ápex cardíaco. Los términos de levocardia y dextrocardia indican sólo la dirección del ápex cardíaco al nacer y no implican la orientación de las cámaras cardíacas. En levocardia, los puntos del eje base-a-punta se dirigen hacia la izquierda y en la dextrocardia el eje se invierte. La dextrocardia aislada también se conoce como *situs solitus* con dextrocardia. El ápex cardíaco está a la derecha, pero las vísceras de otro modo se encuentran en sus posiciones habituales. El *situs inversus* con dextrocardia también se conoce como *situs inversus totalis*, porque en la posición cardíaca las cámaras auriculares y las vísceras abdominales se ubican como una imagen en espejo de la anatomía normal.^{8,9} El *situs inversus* ocurre más comúnmente con dextrocardia,¹⁰ en la que se manifiesta con enfermedad cardíaca congénita en 3-5%, por lo general con transposición de los grandes vasos. El *situs inversus* con levocardia es raro¹¹ y casi siempre se asocia con enfermedad cardíaca congénita.¹²

El síndrome de Kartagener se caracteriza por bronquiectasias, sinusitis y *situs inversus* y afecta a 20% de los pacientes con *situs inversus*; sin embargo, sólo 50% de los pacientes con el síndrome de Kartagener tienen *situs inversus*.¹³

Puede concluirse que el *situs inversus totalis* es una afección poco frecuente pero cuyo reconocimiento temprano y oportuno es importante para evitar errores diagnósticos y terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Wilhelm A, Holbert JM. Situs inversus imaging, last updated February 2009, eMedicine from: <http://emedicine.medscape.com/article/413679-overview#showall>

2. Echenique M, Urkía JM. Situs inversus totalis. Primera descripción científica realizada durante la ilustración en México. *Cir Esp* 2001;70: 247-250.
3. Yin LK, Mohamed AL. Dextrocardia with Situs Inversus. *N Engl J Med* 2005;353:933.
4. Adeyekun AA, Onunu AN, Mazeli FO. Dextrocardia with Situs Inversus: A case report. *West Afr J Med* 2003;22:358-360.
5. Sadler TW. Desarrollo temprano: Desde la fecundación hasta la gastrulación. En: Langman. Fundamentos de embriología médica con orientación clínica, Buenos Aires: Panamericana, 2006;5-14.
6. Carlson B. Formación de las capas germinales y sus primeros derivados. En: Embriología humana y biología del desarrollo, 4a ed. Barcelona: Elsevier, 2009;85-102.
7. Piryani RM, Shukla A, Prasad DN, Kohli SC, Shrestha G, Singh D. Situs inversus with dextrocardia with multiple cardiac lesions in adult. *Kathmandu Univ Med J* 2007;5:247-249.
8. Thomas GS, Kawanishi DT. Situs inversus with dextrocardia in the nuclear lab. *Am Heart Hosp J* 2008;6:60-62.
9. Melchor JM, Pérez R, Torres M, Rodríguez VR. Situs inversus. Reporte de 2 casos. *Cir Ciruj* 2000;68:72-75.
10. Maldjian PD, Saric M. Approach to dextrocardia in adults: review. *Am J Roentgenol* 2007;188:S39-S49.
11. Gindes L, Hegesh J, Barkai G, Jacobson JM, Achiron R. Isolated levocardia: prenatal diagnosis, clinical importance, and literature review. *J Ultrasound Med* 2007;26:361-365.
12. Fung TY, Chan DL, Leung TN, Leung TY, Lau TK. Dextrocardia in pregnancy: 20 years' experience. *J Reprod Med* 2006;51:573-577.
13. Kinney TB, DeLuca SA. Kartagener's syndrome. *Am Fam Physician* 1991;44: 133-134.

Cromoblastomicosis en Veracruz. Un caso curado con extirpación quirúrgica

Miguel Bada del Moral,* Roberto Arenas Guzmán,** Leticia Vergara Takahashi***

RESUMEN

La cromomicosis o cromoblastomicosis es una micosis profunda, provocada por la inoculación traumática en la dermis y el tejido celular subcutáneo de hongos dematiáceos. Se comunica el caso de un paciente masculino de 66 años de edad, originario y residente de Coapeche, Misantla, Ver., campesino, con una lesión en la cara interna del tercio medio del antebrazo izquierdo, de aspecto granulomatoso, que se quitó mediante extirpación.

Palabras clave: cromoblastomicosis, cromomicosis, extirpación.

ABSTRACT

The chromomycosis or chromoblastomycosis is a deep mycosis, provoked by the traumatic inoculation of diverse dematiaceous fungi. Male patient presented 66-year-old, native and resident of Coapeche, Misantla, Veracruz, a farmer, with an injury in the inner middle third of the left forearm, granulomatous aspect, which is removed by surgical excision.

Key words: Chromoblastomycosis, chromomycosis, surgical excision.

La cromoblastomicosis es una micosis profunda producida por inoculación traumática percutánea de hongos pigmentados, de la familia Dematiaceae (particularmente *Fonsecaea pedrosoi*),¹ aunque hay reportes por picadura de insectos en pacientes inmunodeprimidos,² se le ha nombrado, también, cromomicosis, dermatitis verrugosa cromomycótica o micosis de Rudolph, Pedroso y Lane, esto último debido a que Pedroso, en 1911, describió por primera vez la enfermedad, seguido de

Rudolph, en 1916, quien describió varios casos, aunque la denominación propia de cromomicosis se debe a Moore y Almeida, en 1935.³ En México, el primer caso lo observó Martínez Báez en 1940, y Latapí en 1944 informó el segundo caso (en el estado de Sinaloa).⁴ En México, la zona endémica más importante es la Huasteca, que incluye: el sur de Tamaulipas, Norte de Veracruz, Sureste de San Luis Potosí, Noreste de Hidalgo y una parte de Puebla.⁵ Predomina en regiones tropicales y subtropicales húmedas.⁶ Las especies de hongos reportadas con más frecuencia que pueden causar este padecimiento son: *Fonsecaea pedrosoi*, *F. compacta*, *Phialophora verrucosa* y *Cladophialophora (Cladosporium) Carrionii*.⁷ Las lesiones son de aspecto polimórfico, de tipo nodular, papilomatoso, en coliflor, verruciforme, hiperqueratósico, cicatricial, en placas o combinaciones.⁸ Por lo general, esta dermatosis crónica es asimétrica y se observa con mayor frecuencia en miembros inferiores, sobre todo en el dorso del pie, las piernas y, en algunas ocasiones, las rodillas y los muslos (80%).⁹

El factor genético predispone porque existe mayor riesgo de susceptibilidad a padecer la enfermedad en personas con antígenos de histocompatibilidad HLA-A29.¹⁰ De todos los tratamientos prescritos, aún no se puede decir que haya uno cuya efectividad sea total para curar todos los casos de cromomicosis.¹¹

* Departamento de Dermatología e Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana, Región Veracruz, Ver.

** Jefe de la Sección de Micología, Departamento de Dermatología, Hospital General Manuel Gea González, SS México, DF.

*** Servicio de Dermatología del IMSS, Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades núm. 14 Veracruz, Ver.

Correspondencia: Dr. Miguel Bada del Moral. Avenida Jiménez 1575, Veracruz, Ver. Correo electrónico: badadelmoral@yahoo.com.mx

Recibido: 30 de junio, 2011. Aceptado: noviembre 2011.

Este artículo debe citarse como: Bada del Moral M, Arenas-Guzmán R, Vergara-Takahashi L. Cromoblastomicosis en Veracruz. Un caso curado con extirpación quirúrgica. Med Int Mex 2012;28(2):192-195.

www.nietoeditores.com.mx

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años de edad, campesino, originario y residente de Coapeche, Misantla, Ver. Sus antecedentes patológicos relevantes fueron: cardiopatía mixta, hipertensión arterial sistémica quizá esencial en etapa moderada o severa de más de 10 años de evolución, insuficiencia coronaria crónica, infarto antiguo septal con isquemia subepicárdica, retinopatía, accidente vascular cerebral que dejó como secuela parestesias y discreta disminución en la movilidad de la extremidad superior izquierda.

Como padecimiento actual se encontró: dermatosis en la cara interna del tercio medio del antebrazo izquierdo de más de seis semanas de evolución, con lesión única de aspecto granulomatoso, verrugosa y costrosa, con secreción serohemática; de 1.5 a 2 cm de diámetro mayor, con eritema mínimo e indolora. (Figura 1)

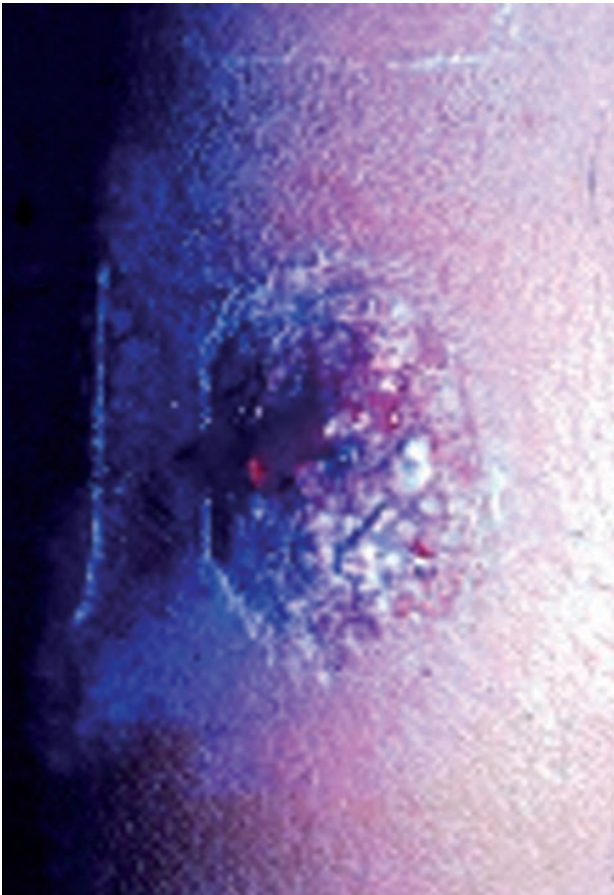


Figura 1. Lesión nodular de aspecto verrugoso con secreción sanguinolenta.

Se hicieron exámenes de laboratorio en dos ocasiones, ninguno mostró datos anormales de hematócrito, biometría hemática, leucocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células en banda, glucosa, examen general de orina, urea, creatinina, sedimentación globular, IgA, IgM e IgG. VDRL y PPD negativos. La lesión se extirpó totalmente. El estudio histopatológico mostró hiperqueratosis en la epidermis, acantosis y zonas de hiperplasia pseudoepiteliomatosa. (Figura 3) En la dermis se observó un granuloma tuberculoide con células gigantes tipo Langhans, además de células fumagoides. (Figuras 2 y 4) El cultivo micológico se examinó con agar Sabouraud y con antibióticos: se aisló *Fonseca pedrosoi*. (Figura 5)

DISCUSIÓN

La cromoblastomycosis, o enfermedad de Pedroso y Lane, es la micosis subcutánea producida por hongos pigmentados de la familia Dematiaceae, principalmente por los géneros *Fonsecaea*, *Phialophora* y *Cladophialophora*. Debido a que sus células contienen melanina se llaman hongos negros o feoides. Se localiza en las extremidades inferiores, sobre todo en el pie. Se caracteriza por nódulos y verrugosidades de evolución crónica. *Fonseca pedrosoi* es la especie que más se observa en México, especialmente en Veracruz (40%), Oaxaca (13%), Chiapas (11%), Hidalgo (9%), Tabasco y Sinaloa. La zona endémica con mayor frecuencia es la Huasteca, región que incluye muchos valles y ríos, temperaturas de 25 grados centígrados o más y precipitaciones pluviales de 800 a 1,600 milímetros.

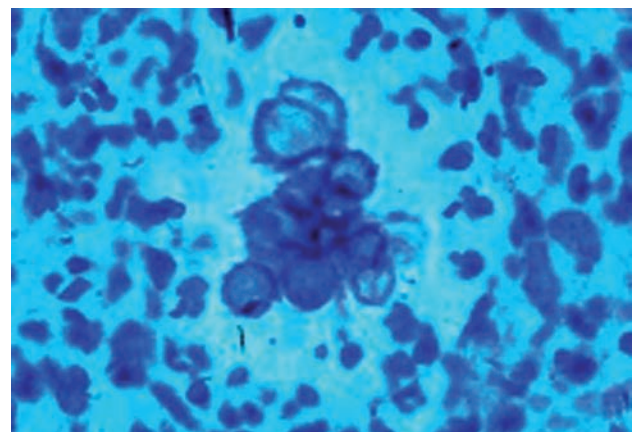


Figura 2. Células fumagoides.

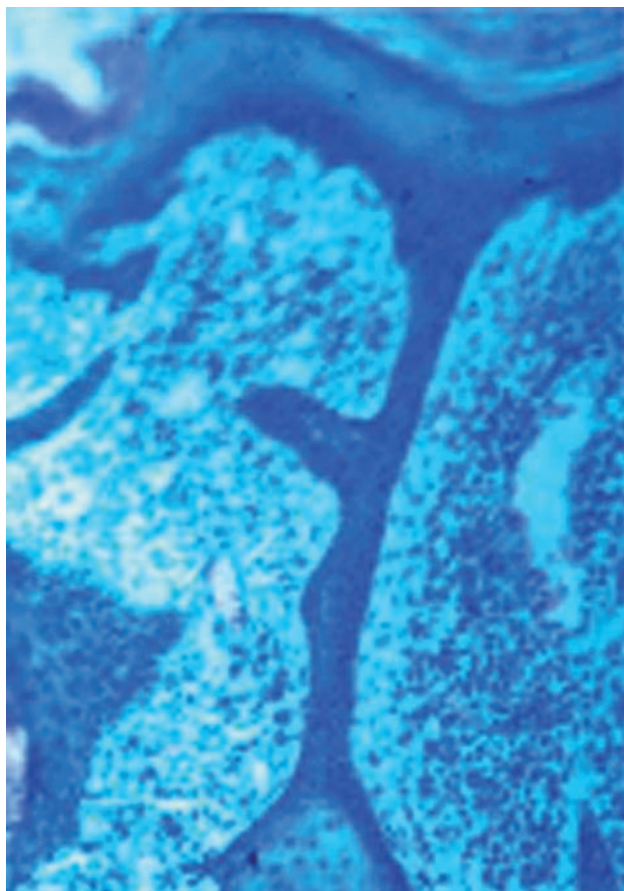


Figura 3. Imagen pseudoepiteliomatosa con infiltrado linfocitario crónico.

La enfermedad se caracteriza por su evolución crónica, lentamente progresiva y asintomática, aunque algunos pacientes señalan dolor y prurito. El tamaño puede variar de milímetros hasta varios centímetros. Algunas veces las lesiones son superficiales, de aspecto psoriasiforme, quizá crateriformes o tener forma de coliflor con aspecto tumoral.

El tratamiento plantea muchas dificultades y con frecuencia es ineficaz; en casos muy avanzados ninguno es útil. En lesiones pequeñas la extirpación quirúrgica de toda la lesión es muy eficaz, incluso la cirugía micrográfica de Mohs. El caso que aquí se reporta no fue atípico, la lesión en el antebrazo izquierdo no fue orientadora, de primera intención, para el diagnóstico de cromoblastomycosis y se pensó en tuberculosis verrugosa. El tratamiento de extirpación total de la lesión fue muy útil y significativo, porque el paciente permaneció vigilado durante cinco años y no tuvo recaída alguna, ni nuevas lesiones.

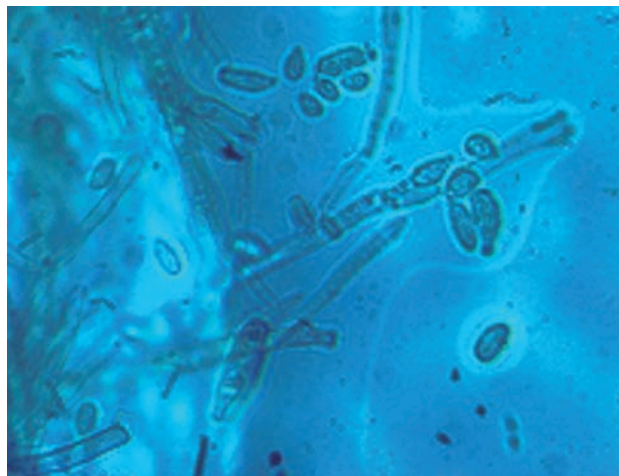


Figura 4. Acercamiento microscópico de las colonias con Gomori, compatible con *P. pedrosoi*.

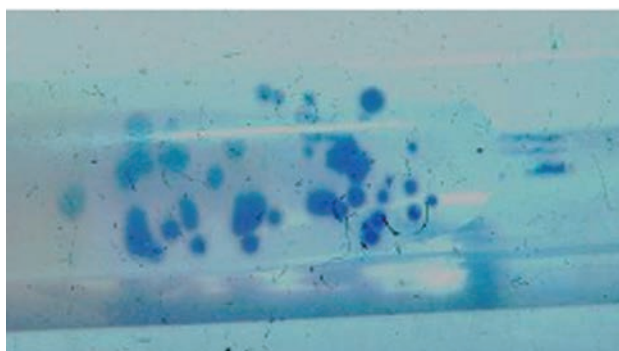


Figura 5. Colonias verde olivo en cultivo Mycosel.

REFERENCIAS

1. Cavero-Delgado V. Cromoblastomycosis por *Cladosporium* sp. *Dermatología Tropical* 2004;15(1):28-31.
2. Collazo-Álvarez H, González-Velázquez E, Pardillo-Morales AG, Collazo-Marín SY. Amputación interescapulotorácica por cromomycosis y carcinoma epidermoide. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 2001;15(1-2):27-31.
3. Gómez-Echeverría JR, Moll-Cervera F. Paciente africano con nódulos verrucoides crónicos de extremidades. *Piel* 2007;22(1):37-39.
4. Muñoz-Estrada VF, Valenzuela-Paz GA, Rochín-Tolosa M. Cromomycosis: Reporte de un caso con topografía atípica. *Rev Iberoam Micol* 2011;28(1):50-52.
5. Padilla MC, Martínez EV, De Peña J, Novales J, Ramos-Garibay A, y col. Cromoblastomycosis. Presentación de dos casos. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2006;15(3):181-186.
6. Maleck D, Amaya-Araujo M, Cochón M, Isa R. Cromoblastomycosis facial y esporotricoides. A propósito de un caso. *Revista Dominicana de Dermatología* 2010;37(1):28-31.
7. Barros TF, De Resende MA. Partial chemical characterization of antigenic preparations of chromoblastomycosis agents. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1999;41(6):343-350.

8. Coronel-Martínez ME, Santamaría-González V, Padilla-Desgarré MC, Navarrete-Franco G. Cromomycosis, presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1999;8(3):165-168.
9. Lugo-Ayala SA, Zamudio-Guerra P, López-Cota AS, Picos-Fernández F, Muñoz-Estrada VF. Estudio de las variantes clínicas, epidemiológicas y etiología de cromoblastomycosis. Serie de 108 casos. *Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana* 2002;7:35-39.
10. Alió SAB, Castro-Solange G, Mendoza M, Hernández I, Díaz E, y col. Cromomycosis: uso del tratamiento combinado de itraconazol y 5-fluorouracilo en *Fonsecaea pedrosoi* e itraconazol y criospray en *Exophiala jeanselmei* var. *Lecanii-corni*. *Dermatología venezolana* 2001;39(1):11-15.
11. Di Martino B, González L, Valdovinos G, Arguello G, Rodríguez-Masi M, y col. Cromomycosis de presentación clínica inusual. *Rev Panam Infectol* 2010;12(3):48-52.

Colecistopatía como manifestación de enfermedad de Weil. Reporte de un caso en un habitante de la Ciudad de México

Víctor Hugco Córdova Pluma,* César Augusto Vega López,** Rafael Vera Urquiza,*** Guillermo León Merino,**** Juan José Calva Mercado,¹ Gabriel Israel Soto Nieto,¹ Myrna Gloria Candelaria Hernández,² Jorge Chirino Romo³

RESUMEN

La leptospirosis es una enfermedad de distribución mundial, perteneciente al grupo de las zoonosis, que puede infectar a seres humanos y animales. El 90% corresponde a la forma anictérica y 10% a la ictérica o enfermedad de Weil. Una de las manifestaciones de la enfermedad de Weil es hepática, y se caracteriza por aumento en la concentración sérica de bilirrubinas y moderado de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. La enfermedad de Weil puede imitar un cuadro de colecistitis. Se han reportado casos de colecistitis acalculosa aguda como una manifestación rara de la leptospirosis en adultos.

Se reporta el caso de un paciente masculino de 42 años de edad, que ingresó al servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal, debido a que tenía un cuadro clínico caracterizado por mialgias, artralgias, cefalea y fiebre. Durante su estancia cursó con un cuadro clínico, por exámenes de laboratorio y gabinete, compatible con colecistitis acalculosa. Se intervino quirúrgicamente por sospecha de síndrome de Weil. Se trató con doxiciclina y el estudio serológico de *Leptospira interrogans* corroboró el diagnóstico y evolucionó a la mejoría. La enfermedad de Weil puede imitar un cuadro clínico similar a una colecistitis aguda; por eso debe tenerse en mente ante factores de riesgo para adquirir la enfermedad.

Palabras clave: *Leptospira interrogans*, enfermedad de Weil, colecistitis, doxiciclina

ABSTRACT

Leptospirosis is a worldwide zoonosis disease. The 90% of the cases corresponds to the anicteric form and 10% of the cases to the icteric form or Weil's disease.

One of the manifestations of Weil's disease is in the liver which is characterized by increased serum bilirubin and moderate increase in transaminases and alkaline phosphatase. Weil's disease can mimic cholecystitis and have been reported cases of acute acalculous cholecystitis as a rare manifestation of leptospirosis in adults.

We present the case of a 42 year old man who was attended at the Internal Medicine ward of the Hospital "Angeles del Pedregal" because of clinical symptoms characterized by myalgias, arthralgias, headache and fever. During his stay he had a clinical picture, laboratory and imaging consistent with acalculous cholecystitis, he was underwent a surgical procedure and with suspicion of Weil syndrome we initiated management with doxycycline and the serology for *Leptospira interrogans* confirmed the diagnosis and evolved towards improvement. Weil's disease can mimic a clinical picture similar to acute cholecystitis, so it must be considered if risk factors for acquiring the disease.

Key words: *Leptospira interrogans*, Weil disease, Cholecystitis, Doxycycline

* Jefe de Posgrado y Vinculación, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

** Médico internista adscrito al Departamento de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad La Salle, México, DF.

*** Médico residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad La Salle, México DF.

**** Médico cirujano general, adscrito al Departamento de Cirugía General, Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

¹ Médico infectólogo, Hospital Ángeles del Pedregal.

² Médica hematóloga y oncóloga, Departamento de Hematología, Hospital Ángeles del Pedregal.

³ Médico residente de Cirugía General, Hospital Ángeles del Pedregal, Universidad La Salle.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugco Córdova Pluma. Camino a Santa Teresa número 1055, colonia Héroes de Padierna, México D.F. Correo electrónico: huggoc@hotmail.com

Recibido: 30 de junio 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Vera-Urquiza R, León-Merino G, Calva-Mercado JJ, y col. Colecistopatía como manifestación de enfermedad de Weil. Reporte de un caso en un habitante de la Ciudad de México. Med Int de Mex 2012;28(2):196-201.

www.nietoeditores.com.mx

La leptospirosis es una infección de distribución mundial que pertenece al grupo de las zoonosis y puede infectar a seres humanos y animales. Es una infección que afecta a poblaciones urbanas y rurales. El primer caso de leptospirosis en México se informó en 1920 y, desde entonces, se ha manifestado en nuestro país como casos aislados o brotes epidémicos. Como ocurre con algunas enfermedades infecciosas, su diagnóstico suele pasar inadvertido, lo que adquiere relevancia en los casos que generan insuficiencia orgánica múltiple y que pueden provocar la muerte del paciente. Las formas de presentación clínica de la enfermedad, como la leptospirosis anictérica y la forma ictérica, también conocida como síndrome de Weil, de los que 90% de los casos corresponden a la forma anictérica y 5 a 10% a la forma ictérica, que es la manifestación más grave de la enfermedad.

Este escrito tiene como propósito reportar un caso de síndrome de Weil en un habitante de la Ciudad de México.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 42 años de edad, originario y residente de la Ciudad de México, con antecedentes de tabaquismo suspendido hace 10 años, con índice tabáquico de 31 paquetes-año; realiza actividad aeróbica tres veces por semana. Dos semanas previas a su internamiento viajó a Cuernavaca y al Estado de México. Tiene como mascota un perro. Niega padecer enfermedades crónico-degenerativas.

El padecimiento se inició dos días antes de su ingreso, con un cuadro caracterizado por mialgias, artralgias y cefalea holocraneana, opresiva, de intensidad 8/10, sin irradiaciones. Luego de 24 horas tuvo fiebre cuantificada en 38°C por lo que se automedicó ibuprofeno, con mejoría parcial del cuadro, motivo por el que ingresó por el servicio de Urgencias. A su llegada se encontró con tensión arterial de 130/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 88 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, temperatura de 38.4°C. Se trató con analgésicos y se inició protocolo de estudio para síndrome febril.

Mientras el paciente estuvo hospitalizado cursó con cefalea y fiebre, en ocasiones sin respuesta a los analgésicos y antipiréticos. Debido a la persistencia de la cefalea, dos días después de su ingreso se le realizó una tomografía de cráneo simple y con contraste en la que se documentó un nivel hidro-aéreo en el antro maxilar izquierdo sugerente

de sinusitis, sin evidencia de alteraciones en el parénquima cerebral. Tuvo trombocitopenia incluso de 41,000 células por mcL, leucopenia de 3,300 células por mcL y linfopenia de 198 células por mcL. También se le efectuaron estudios de gota gruesa y serología anti-dengue IgG e IgM que resultaron negativos.

Al quinto día de su ingreso se agregaron: ictericia, estertores crepitantes basales en el hemitórax izquierdo y hepatalgia. En los estudios de laboratorio se documentó un patrón colestásico, con elevación de bilirrubinas totales a 2.44 mg/dL a expensas de bilirrubina directa de 2.18 mg/dL, fosfatasa alcalina total de 425 U/L, gamaglutamil transpeptidasa de 244.7 U/L y discreta hipertransaminasemia (TGP de 75.1 U/L y TGO de 97 U/L). En el ultrasonido de abdomen se encontró hepatoesplenomegalia, engrosamiento de la pared vesicular sin cálculos en su interior (Figuras 1 y 2). En la radiografía de tórax se apreciaba derrame pleural bilateral de predominio derecho y una opacidad basal derecha compatible con un foco neumónico. Ante la sospecha de infección por *Leptospira interrogans* se le indicó tratamiento antimicrobiano con doxiciclina, y se solicitó la búsqueda de anticuerpos IgM e IgG.

En la colecistectomía laparoscópica se encontró colecistitis. Fue necesario realizarle esplenectomía debido al sangrado en ese órgano. En el periodo postquirúrgico inmediato estuvo hemodinámicamente estable. Recibió la

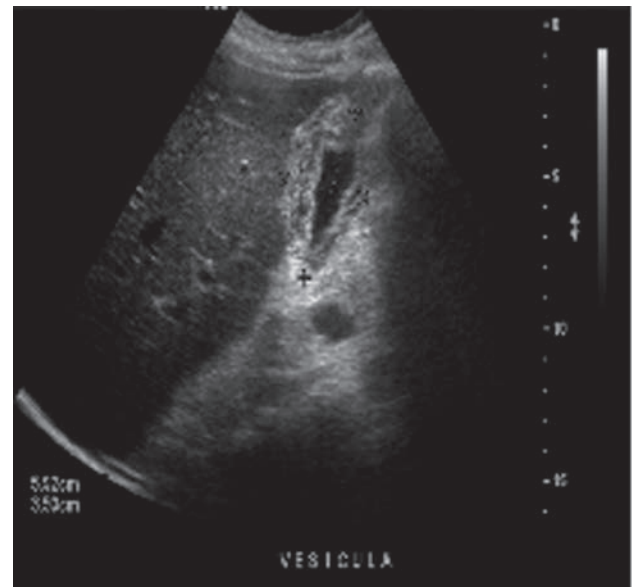


Figura 1. Ultrasonido de hígado y vías biliares que muestra engrosamiento de la pared vesicular.



Figura 2. Ultrasonido de hígado y vías biliares que muestra ausencia de cálculos en el interior de la vesícula biliar.

vacuna contra neumococo. Se reportó serología para VIH negativa y por patología se diagnosticó colecistitis crónica leve, con edema de la pared vesicular.

En los cultivos no creció ningún microorganismo. Se encontró aumento en las cifras de IgM contra leptospira a 17 unidades (valores normales menores a 10 U) y de IgG a 15 unidades (valores normales menores a 10). Tuvo mejoría clínica y fue dado de alta al décimo octavo día de estancia intrahospitalaria con diagnóstico final de enfermedad de Weil. En la actualidad permanece asintomático y con normalización de las pruebas de funcionamiento hepático.

DISCUSIÓN

La leptospirosis es la zoonosis más extendida en el mundo.^{1,2} La forma severa es la enfermedad de Weil, que se asocia con alta mortalidad. La descripción original de la enfermedad la realizó Adolf Weil en 1886.^{1,2} La "espiroqueta" la identificaron Inada e Ido en 1914. Se denomina leptospirosis al estado infeccioso de la bacteria leptospira y se han asignado diferentes nombres: enfermedad de Weil, ictericia espiroquetósica, espiroquetosis icterohe-morrágica, etc.³

La distribución mundial de esta enfermedad no se conoce con certeza.⁴ La Organización Mundial de la Salud estima que se registran alrededor de 500,000 casos al año en el mundo, con variaciones según las características del clima: en regiones templadas entre 0.1-1 caso por cada 100,000 habitantes y en regiones húmedo-tropicales de

10 a 100 casos por cada 100,000 habitantes. Cuando hay brotes en población de alto riesgo, la incidencia puede ser mayor. Se espera que a mediados del 2011 se publiquen los resultados del grupo "Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group" (LERG) por la OMS, que valorará la repercusión de esta enfermedad en el mundo.⁵

En México se identificó por primera vez en 1920 por Noguchi y Klieger, en Yucatán.⁶ La mayor parte de los reportes epidemiológicos registrados en la bibliografía nacional son de corte seroepidemiológico.⁷ El Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica documentó 18 casos durante el año 2010. Los estados con mayor incidencia fueron: Sonora, Sinaloa, Colima, Guerrero y Veracruz.⁸

Se consideraba una enfermedad ocupacional, aunque en la actualidad se sabe que los dos grupos que se consideran especialmente en riesgo son las personas que viven en áreas urbanas, en situaciones precarias y los granjeros.⁷

Los factores de riesgo para leptospirosis son ocupacionales, como: la ganadería, producción de leche de vaca y cultivo de plátano; contacto directo o con orina contaminada de animales; exposición recreativa, caminata en el campo, cazar, nadar, acampar o realizar deportes que impliquen exposición al suelo y agua contaminada; así como viajes a regiones con alta precipitación pluvial.⁹

La leptospira es una espiroqueta con estructura helicoidal, flexible, espiralada y móvil. Pertenece a un grupo de bacterias que diverge, tempranamente, en su evolución. Es un aerobio obligado con características de bacteria grampositiva y gramnegativa. Suele infectar a los animales y sólo afecta a los humanos de forma ocasional.¹⁰ Históricamente se clasifica en dos grandes grupos, según su serología: *Leptospira interrogans* (forma patógena) y *Leptospira biflexa* (forma saprofítica). Cada grupo se divide según sus serovares (taxón básico) con la técnica de aglutinación después de absorción cruzada con antígenos homólogos.

Hace poco se estableció una clasificación genética, con especial utilidad taxonómica. Está demostrado que la distribución mundial de serovares no es uniforme ni estable. Los reservorios más comunes de la *Leptospira interrogans* se encuentran en las ratas (*Leptospira icterohaemorrhagiae*), en los perros (*Leptospira canicola*), en el ganado y los cerdos (*Leptospira pomona*).^{11,12}

Esta espiroqueta coloniza los túbulos renales de los animales y se elimina por la orina.¹³ Se transmite por contacto

con animales, al ingerir alimentos o líquidos contaminados con orina de los animales portadores y puede penetrar por pequeñas heridas o por las mucosas (nasal, oral o conjuntivas). La transmisión de humano a humano prácticamente es nula.¹⁴ Puede aislarse de la circulación minutos después de ser inoculada y se detecta en múltiples órganos al tercer día de la infección. Tiene diferentes formas de evadir al sistema inmunitario innato, sobre todo burlando el sistema de complemento y evitando la fagocitosis.¹⁵ El tiempo de incubación suele ser de 7 a 12 días, aunque puede variar entre 2 y 20 días.

Las manifestaciones sistémicas son consecuencia de la invasión a los órganos diana: riñón, pulmón e hígado con el consecuente daño endotelial sistémico.¹¹ Hay autores que sugieren que la afección a los vasos sanguíneos debe entenderse como un fenómeno similar a un proceso séptico con activación y daño endotelial, más que la vasculitis sistémica clásica puesto que los ensayos clínicos y experimentales han fallado en asociar la vasculitis con las lesiones comunes a órganos diana.¹⁶

Las descripciones típicas de la enfermedad sintomática incluyen: presentación bifásica o forma anictérica y enfermedad fulminante. La presentación bifásica ocurre en 85 a 90% de las veces. Su fase inicial o septicemia se caracteriza por bacteremia que, típicamente, dura una semana. Casi todos los casos detectados padecen fiebre de inicio súbito. Cursa con cefalea, mialgias severas, inyección conjuntival, anorexia, náusea y vómito. La desaparición de los síntomas coincide con la fase inmunitaria en la que se producen anticuerpos y se acompaña de la excreción de la espiroqueta en la orina. La fiebre puede reaparecer 3 a 4 días después de la remisión con un cuadro bifásico de la enfermedad.

La enfermedad de Weil o leptospirosis icterica es el caso de este paciente. Se trata de la forma más severa de la enfermedad. Se presenta en 5 a 10% de todos los pacientes y puede tener una mortalidad incluso de 5 a 10% de los casos. Este cuadro se manifiesta en la segunda fase de la enfermedad o desde el principio, con una progresión continua. Las manifestaciones clínicas varían en términos de severidad y síntomas.¹⁷

La cefalea suele ser severa, como la que sufrió el paciente del caso aquí reportado. Es similar a un cuadro por dengue, con dolor retro-ocular y fotofobia. En el líquido cerebroespinal suele encontrarse pleocitosis de predominio polimórfico.

La meningitis aséptica puede manifestarse hasta en un cuarto de todos los casos de leptospirosis. Las manifestaciones neurológicas en la primera fase se caracterizan por alteraciones del sensorio y meningismo. En la segunda fase puede haber: cefalea, vómito y datos de irritación meníngea.

La afección hepática se caracteriza por aumento en la concentración sérica de bilirrubinas, suele ser muy elevada y puede tomar de días a semanas en normalizarse. El incremento de las transaminasas es moderado, y es menor en el caso de la fosfatasa alcalina. La ictericia se relaciona con un proceso de colestasis por sepsis, más que por daño hepatocelular. La leptospirosis puede imitar un cuadro de colecistitis (fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho y signo de Murphy). También se han reportado cuadros de colecistitis acalculosa aguda, como una manifestación rara de la leptospirosis en adultos.¹⁸ La función hepática regresa a la normalidad con la recuperación de la fase severa, sin dejar secuelas.

En el caso aquí reportado el paciente tuvo un cuadro clínico de colecistitis aguda y la imagen por ultrasonido demostró el engrosamiento de la pared, en ausencia de cálculos vesiculares, ni dilatación de la vía biliar. Por lo anterior se sospechó un cuadro de colecistitis acalculosa aguda. Por patología se demostró importante edema en el contexto de una colecistitis crónica leve a moderada.

Los hallazgos ultrasonográficos (engrosamiento irregular heterogéneo con zonas hipoecóicas en su interior) podrían ser compatibles con colecistitis enfisematosa, que se descartó al momento de la cirugía. Las enfermedades sistémicas (hepatitis) o la colecistitis acalculosa pueden coexistir en un proceso séptico, como el descrito, en cuyo caso la colecistectomía percutánea puede ser diagnóstica y terapéutica.¹⁹ Lo anterior podría explicar los hallazgos por patología y por imagen.

La causa del sangrado no se conoce del todo. No se logró identificar un sitio de sangrado, pero el paciente tuvo un descenso en la hemoglobina de 3 g por dL en los seis días previos a la cirugía. Se documentó trombocitopenia severa con concentraciones inferiores a 50,000 plaquetas por mm,³ lo que es un hallazgo frecuente en el síndrome de Weil, pues se presenta en 50 a 80% de los pacientes.²⁰ La coexistencia de trombocitopenia e insuficiencia renal se asocia con mal pronóstico.

A pesar de la evidencia de un proceso de anemia hemolítica por esquistocitos en el frotis periférico y alteraciones

en las pruebas de coagulación, no se concluyó que tuviera un proceso de coagulación intravascular diseminada, ni de púrpura trombocitopénica trombótica. Estudios en animales y en humanos han demostrado, ocasionalmente, coagulación intravascular diseminada,²¹ síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica.

La insuficiencia renal se ha reportado en 16-40% de los casos. Característicamente no es oligúrica y se asocia con hipocalemia. En el caso mencionado el paciente padeció azotemia, con elevación de las cifras de creatinina sérica, que revirtieron con el aporte de líquidos. Esto puede suceder cuando el cuadro se agrava.¹² Cuando hay oliguria, ésta es un predictor de mortalidad. En la histología se observan: nefritis intersticial y necrosis tubular aguda.²²

La afección pulmonar se manifiesta en 20 a 70% de los casos. Las manifestaciones son varias: tos, disnea, hemoptisis y síndrome de dificultad respiratoria del adulto. En este caso el paciente tuvo disnea con datos de consolidación e infiltrados alveolares difusos. Aunque no cursó con hemoptisis, la hemorragia pulmonar es una complicación esperable y debe sospecharse. En las radiografía se aprecia infiltrado alveolar en parches que suelen juntarse y formar grandes áreas de consolidación, lo que indica áreas de hemorragia intra-alveolar e intersticial. Puede haber derrame pleural. En pacientes con leptospirosis severa los infiltrados alveolares y la disnea son marcadores de mal pronóstico.

Quizá el corazón esté más afectado de lo que suele reportarse. En el caso aquí comunicado no se documentó la afectación cardíaca, a pesar de haberse buscado intencionalmente el bloqueo aurículo-ventricular, la pericarditis, las alteraciones en la repolarización o arritmias.

Lo común es que los pacientes refieran mialgias severas, como en el caso aquí descrito. La mayoría tiene discreta rabdomiolisis, aunque puede ser severa. Una toxina liberada por la espiroqueta puede causar daño muscular directo o ser efecto de la invasión muscular que genera inflamación y destrucción.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de la leptospira en el humano²² el diagnóstico diferencial debe realizarse con: dengue, paludismo, pielonefritis, brucelosis, hepatitis viral, toxoplasmosis, meningitis, encefalitis, neumonía e influenza. El cultivo microbiológico y la identificación son complejas. El diagnóstico se hace con la prueba de aglutinación microscópica (patrón de referen-

cia), tiene como inconvenientes requerir tiempo, mantener vivo al microorganismo y que pocos laboratorios realizan esta prueba. La detección de anticuerpos IgM por ELISA tiene una sensibilidad y especificidad cercana a 90%.²⁴

En el paciente del caso aquí reportado el diagnóstico se fundamentó en una prueba positiva para ELISA, alta sospecha clínica por la presentación del cuadro, los estudios de laboratorio que apoyaron el diagnóstico, haber descartado cualquier otra posible causa y la buena respuesta al tratamiento.

La mayoría de los casos son de alivio espontáneo. El tratamiento se basa en: medidas de apoyo y tratamiento con antibióticos. Los regímenes antimicrobianos dependen de la gravedad del cuadro. *In vitro*, la leptospira es sensible a casi todos los antibióticos.¹³ Se recomienda doxiciclina para los cuadros leves; la ampicilina y la penicilina G para las formas severas. La ceftriaxona puede ser una opción con la ventaja de requerir menos dosis diarias y ser más costo-efectiva.¹³ El tratamiento inicial es empírico, sobre todo en los primeros cinco días, en los que se ha demostrado se acorta el tiempo de la enfermedad.²³ Cuando se administra en la fase tardía la eficacia clínica es superior y se reduce la tasa de mortalidad.²⁴

En los humanos, las vacunas disponibles no inducen protección a largo plazo y no proveen inmunidad cruzada contra los serovares no incluidos en la vacuna. En la práctica internacional, la vacuna se indica, principalmente, a personas con exposición laboral. Se conoce poco de su capacidad para controlar una epidemia.⁷ La indicación profiláctica de antibióticos (doxiciclina) ha demostrado un beneficio poco claro en la seroconversión o las consecuencias clínicas de la infección.²⁵

Lo común es que el cuadro remita en 15 días. Históricamente se creía que el paciente se recupera *ad integrum*. En la actualidad hay reportes que demuestran la coexistencia de enfermedad crónica con evidencia inmunológica en la sangre y la orina de la leptospira.²⁶ Cuando se agrava en 10 a 18%⁵ pueden llevar a complicaciones mortales. Las más comunes son: hemorragia pulmonar, choque resistente e insuficiencia renal.²⁷

En muchos países se está trabajando en: determinar la repercusión mundial verdadera de la leptospirosis; tener métodos más rápidos para poder establecer el diagnóstico; crear protocolos para responder a una posible epidemia;⁷ desarrollar vacunas para humanos más seguras y efectivas.²⁸

La leptospirosis es una preocupación de salud pública importante debido a su gran distribución, el riesgo de epidemias y su potencial mortalidad cuando no se da el tratamiento adecuado en las formas graves.⁷ Este caso resalta que una manifestación de la enfermedad de Weil puede ser un cuadro similar a la colecistitis aguda que, asociado al proceso séptico, lo convierte en un verdadero reto diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Weil A. Über eine eigentümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende, acute Infectiouskrankheit. Deutsche Archive für Klinische Medizin 1886;39:209.
2. Alston JM, Brown HC. The Epidemiology of Weil's Disease. Proc R Soc Med 1937;30(6): 741-756.
3. Erosa BA. Leptopirois. Rev Biomed 2001;12:282-287.
4. Cachay ER, Vinetz JM. A global research agenda for leptospirosis. J Postgrad Med 2005;51:174-178.
5. Leptospirosis: an emerging public health problem. Wkly Epidemiol Rec 2011;86(6):45-50.
6. Noguchi H, Klieger J. Immunological studies with a strain of Leptospira isolated from a case of yellow fever in Mérida, Yucatán. J Exp Med 1920(32):67-70.
7. Vado-Solís IA, Cárdenas-Marrufo MF, Laviada-Molina H y col. Estudio de casos clínicos e incidencia de leptospirosis humana en el estado de Yucatán, México, durante el periodo 1998 a 2000. Rev Biomed 2002;13:157-164.
8. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Casos por entidad federativa de Enfermedades Zoonóticas hasta la semana epidemiológica 6 del 2011. Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.
9. Slack A. Leptospirosis. Aust Fam Physician 2010;39(6):495-498.
10. Carrada-Bravo T. Leptospirosis humana. Historia natural, diagnóstico y tratamiento. Rev Mex Patol Clin 2005;52(4):246-256.
11. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infect Dis 2003;3:755-769.
12. Borbolla-Sala, Manuel E, y col. Leptospirosis durante la contingencia ambiental por inundación en Tabasco 2008. Salud Tab 2009;15(2-3):860-867.
13. Adler B, De La Peña A. Leptospira and leptospirosis. Vet Microbiol 2010;140:287-296.
14. Cinco M. New insights into the pathogenicity of leptospires: evasion of host defences. New Microbiologica 2010;33:283-292.
15. Medeiros FDR, Spichler A, Athanazio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. Acta Tropical 2010;115(1-2):155-162.
16. Farr RW. Leptospirosis. Clin Infect Dis 1995;21:1-8.
17. Anton Aranda E. Colecistitis alitiásica aguda asociada con leptospirosis. Rev Esp Enferm Dig 2001; 93(11):740-746.
18. Van Breda Vriesman AC, Engelbrecht MR, Smithuis RH, Puylaert JB. Diffuse gallbladder wall thickening: differential diagnosis. AJR Am J Roentgenol 2007;188:495-501.
19. Edwards CN, Nicholson GD, Everard CO. Thrombocytopenia in leptospirosis. Am J Trop Med Hyg 1982;31:827-829.
20. Chierakul W, Tientadakul P, Suputtamongkol Y, et al. Activation of the coagulation cascade in patients with leptospirosis. Clin Infect Dis 2008;46(2):254-260.
21. Abdulkader RCRM, Silva MV. The kidney in leptospirosis. Pediatr Nephrol 2008;23:2101-2120.
22. Norma Oficial Mexicana NOM-029-SSA2-1999 para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de la leptospirosis en el humano.
23. WHO/ILS. Leptospirosis Humana: Guía para el Diagnóstico, Vigilancia y Control (en Castellano, 2008).
24. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, et al. Placebo controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. Lancet 1988;1:433-435.
25. Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007342.
26. Velasco-Castrejon O, Rivas-Sánchez B, Sánchez SME, Soriano J, Rivera RHH, Garibay SV. Leptospirosis crónica en México: diagnóstico microscópico y evidencias que respaldan su existencia e importancia. Rev Mex Patol Clin 2009;56:157-167.
27. Dupont H, et al. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. Clin Infect Dis 1997;25:720-724.
28. Koizumi N, Watanabe H. Leptospirosis vaccines: Past, present, and future. J Postgrad Med 2005;51(3):210-214.

Actinomicosis hepática. Reporte de dos casos

Hiram Jaramillo-Ramírez,* María-Elena Marín,** Tupac Pérez,** Jorge González-Altamirano,***
Antonio de la Peña-Celaya***

RESUMEN

La actinomicosis es una enfermedad infecciosa, crónica, poco común, causada por una bacteria anaerobia grampositiva que puede encontrarse colonizando la boca, el colon y la vía genital. El único reservorio conocido es el ser humano. En ocasiones simula otras enfermedades, como los tumores, por eso se le llama "la gran simuladora". Se reportan dos casos clínicos de mujeres con actinomicosis. **Palabras clave:** actinomicosis, absceso hepático, dispositivo intrauterino, actinomicosis pericárdica.

ABSTRACT

Actinomycosis is a rare, chronic disease caused by a group of anaerobic Gram-positive bacteria that normally colonize the mouth, colon, and urogenital tract. Due to its propensity to mimic many other diseases and its wide variety of symptoms, clinicians should be aware of its multiple presentations and its ability to be a 'great pretender'. We describe herein two cases. **Key words:** Actinomycosis, liver abscess, intrauterine contraceptive device, pericardial actinomycosis;

CASO 1

Paciente femenina de 22 años de edad, con tabaquismo de cinco años a razón de 20 cigarros al día, drogas inhaladas durante tres años, pero que dejó cinco años antes. Apendicectomizada un año previo. Dos parejas sexuales, un embarazo y un parto, dispositivo intrauterino como método anticonceptivo.

Ingresó al hospital con un cuadro de un mes de evolución, con dolor faríngeo, fiebre, con tratamiento antibiótico sin conocimiento de la dosis y otros medicamentos tomados durante siete días, con remisión parcial de

los síntomas. Veinticuatro horas previas a su ingreso tuvo dolor precordial opresivo, disnea, palpitaciones y dolor abdominal epigástrico intenso que le ocasionó síncope. En otro hospital fue tratada con analgésicos, de donde fue dada de alta con disminución de los síntomas pero exacerbación posterior, que fue la causa que la condujo a nuestro hospital.

A su ingreso se la encontró con tensión arterial de 93/54 mmHg, temperatura de 36.4°C, pálida y diaforética. Tórax con estertores basales izquierdos. Abdomen con dolor generalizado, intenso, sin datos de irritación peritoneal. Al tacto vaginal tuvo dolor a la movilización del cuello uterino, sin descarga vaginal. Tacto rectal sin alteraciones.

El reporte de laboratorio fue: 37,860 leucocitos, neutrófilos 65%, linfocitos 11.9%, hemoglobina 5.9, VGM: 72.5, MCHC: 28.7, plaquetas: 600,000. TP: 25/11, TTp: 42/23, Na: 135, K: 6.1, Cl: 107; glucosa: 70; TGO: 20; TGP: 375; albúmina 1.5, amilasa: 56; bilirrubina total: 0.8; calcio: 7.7; CPK: 14, fosfatasa alcalina: 141, GGT: 53, DHL: 344; fósforo: 8.4; Cr: 1.6; BUN: 27, urea: 57.

El ultrasonido de abdomen mostró ascitis moderada y leve hepatomegalia.

El tratamiento se inició con antibióticos betalactámicos, imidazoles y soluciones cristaloides. Se le hemotransfundieron tres concentrados eritrocitarios y plasmas frescos

* Médico del servicio de Medicina Interna.

** Médico patólogo adscrito al servicio de Patología.

*** Médico residente de Medicina Interna.
Hospital General de Mexicali, BC. México.

Correspondencia: Dr. Hiram Javier Jaramillo Ramírez. Hospital General de Mexicali. Calle del Hospital sin número. Centro cívico. Mexicali 21000, BC. México. Correo electrónico: hiramjaramillo@yahoo.com.mx
Recibido: 11 de julio 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Jaramillo-Ramírez H, Marín ME, Pérez T, González-Altamirano J, De la Peña-Celaya A. Actinomicosis hepática. Reporte de dos casos. Med Int Mex 2012;28(2):202-204.

www.nietoeditores.com.mx

congelados. Tuvo deterioro hemodinámico, a pesar de las aminas vasoactivas. Falleció 12 horas después de su ingreso.

La autopsia demostró que en el tórax había líquido seroso, sobre todo en el lado izquierdo, con material seropurulento en el mediastino anterior, con adherencias firmes en el pulmón izquierdo, la pared costal, la pleura y el pericardio, con engrosamiento de estos. En la cavidad abdominal se encontraron 300 mL de líquido cetrino.

Se realizaron improntas del líquido de ascitis, pericárdico y de derrame pleural, y se encontraron “gránulos de azufre” de *Actinomyces*. El corazón pesó de 360 g, con el pericardio engrosado en forma irregular de hasta 1 cm, de aspecto fibrinopurulento y adherido a la superficie del corazón, sin afectación del músculo. Al abrir por cavidades, las válvulas estaban conservadas. Las paredes ventriculares y el tabique tenían el espesor esperado.

Los cortes histológicos mostraron que los pulmones tenían una bronconeumonía severa, asociada con *Actinomyces*, además de pleuritis y pericarditis fibrinopurulenta. El músculo cardíaco y las otras estructuras estaban conservados.

El hígado se encontró aumentado de peso (2 100 g), con lesión blanquecina irregular de 8 cm, con cavidad de 4 cm, que afectaba el lóbulo izquierdo (Figura 1). Los cortes histológicos mostraron un absceso hepático por *Actinomyces*. El bazo tenía múltiples infartos sépticos. El útero se encontró con la morfología habitual, de 11x6x4 cm, con endometrio de 0.5 cm de espesor, de color marrón claro, con un dispositivo intrauterino en la cavidad endometrial. Las trompas uterinas derecha e izquierda tenían luz de 0.5 cm, con discreto material blanquecino. El ovario derecho e izquierdo midieron 3.5x2.5x1.3 cm. Al corte, con cuerpos blancos y quistes de 0.5 cm.

Los cortes histológicos del endometrio, la salpinge y el ovario mostraron inflamación aguda y crónica asociada con *Actinomyces*.

CASO 2

Paciente femenina de 28 años de edad, con antecedentes de cérvico-vaginitis recurrente y un aborto hacía un año. Dispositivo intrauterino como método anticonceptivo. Ingresó a nuestro hospital con un cuadro de tres semanas de evolución, con disnea y tos con expectoración purulenta. A su ingreso a Urgencias estaba en estado de choque, con

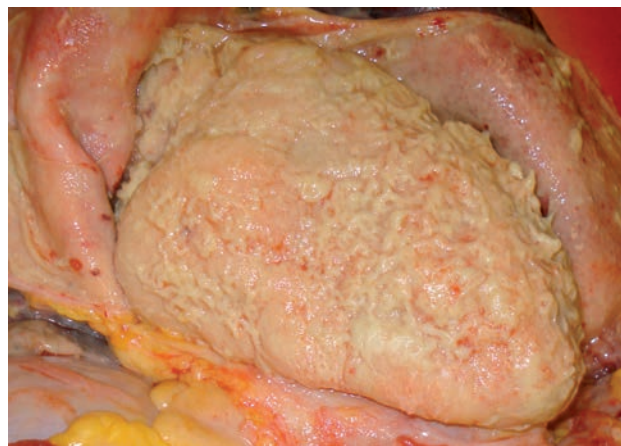


Figura 1. Pericardio y corazón expuestos, con fibrina y material purulento.

alteraciones del estado de alerta que requirió intubación endotraqueal, ventilación mecánica y aminas vasoactivas.

Leucocitosis de 20,100, Hb de 5.1, hematócrito 16.1; 183,000 plaquetas. Bilirrubina total: 1.69, AST 35, ALT 12. Proteínas totales 8.13. Albúmina 0.92. Creatinina: 1.75. BUN 40.05, tiempos de coagulación prolongados. EGO con leucocitos numerosos. Prueba de embarazo negativa. Seroamiba negativa. La tomografía toracoabdominal mostró derrame pleural bilateral. En el hígado se observó una lesión hipodensa (15x11cm), con irrupción hacia la cavidad pleural. Se realizó laparoscopia diagnóstica en la que se observaron múltiples adherencias hepato-diafragmáticas y abundante líquido de ascitis. En el hígado se observó una lesión de 15 cm y aspecto caseoso.

La paciente recibió tratamiento con imipenem, vancomicina y anfotericina B. La evolución fue tórpida y finalmente falleció.

La autopsia reveló hepatomegalia con un absceso de 8 cm en el lóbulo derecho, con evidencia de gránulos de azufre. Los pulmones con bronconeumonía bilateral, extensa, asociada con actinomicosis e infartos sépticos múltiples, bilaterales y periféricos. Infartos sépticos en el bazo. Endometritis, cervicitis, salpingitis bilateral y ovarios con inflamación crónica por actinomicosis y datos anatómicos de choque séptico.

DISCUSIÓN

La actinomicosis es una infección granulomatosa poco frecuente causada, principalmente, por *Actinomyces*

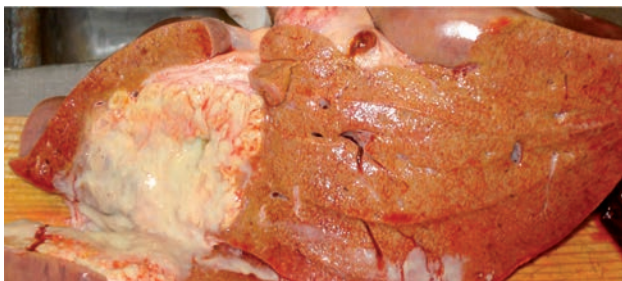


Figura 2. Corte macroscópico del hígado que muestra absceso de *Actinomyces*.

israelii, una bacteria anaerobia grampositiva. Aunque comúnmente se encuentra en el ambiente, no es común que de lugar a infecciones.^{1,2}

Estas últimas son más comunes en varones que en mujeres, con una proporción de 2 a 4 veces más.³ Los sitios más comúnmente afectados son: la región cervicofacial, infección abdominal en la región ileocecal y del apéndice. La diseminación hematógena es rara. También se ha asociado con infección en el lecho vesicular años posteriores a una colecistectomía.⁴ El absceso hepático por *Actinomyces* no es común, representa sólo 5% de los casos.^{5,6}

Se ha asociado con la colocación de dispositivos anticonceptivos intrauterinos, que son los que originan la infección abdominal.³ En los pacientes de los dos casos coincidió el dispositivo intrauterino.

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Los síntomas son variados y dependen de los sitios infectados. Suele tener una evolución subaguda o crónica que se acompaña de pérdida de peso, fiebre y ataque al estado general. Suelen encontrarse fistulas y tumores palpables. Los reportes de laboratorio son inespecíficos e incluyen anemia y leucocitosis. Cuando se trata de un absceso hepático, los diagnósticos clínicos suelen ser de: cáncer hepático, hepatoma o colangiocarcinoma,^{6,7} hasta que se realiza el diagnóstico definitivo, que suele ser por medio de estudio histopatológico, en el que se observan "los gránulos de azufre", o bien por medio de cultivo.

Aunque es un hallazgo excepcional, es curable con tratamiento prolongado con antibióticos.^{8,9,10} El tratamiento suele basarse en altas dosis de penicilina G y resección quirúrgica de la lesión. Aunque se han reportado casos de buena respuesta a las tetraciclinas y a la combinación de tetraciclinas, ampicilina, eritromicina o piperacilina tazobactam.⁶⁻¹⁰

Establecer el diagnóstico tempranamente no es fácil porque suele ser una enfermedad crónica que simula otros padecimientos, lo que ha generado el seudónimo de la "gran simuladora". Por ello no es sino hasta el estudio histopatológico que puede establecerse el diagnóstico.

En ambos casos reportados, la enfermedad estaba en estadios avanzados y a pesar de los antibióticos de amplio espectro no hubo mejoría y el análisis posmortem fue el que dio el diagnóstico. Ambas pacientes tenían un dispositivo intrauterino como método anticonceptivo y la vía de entrada de las bacterias sugiere que fue genital. En un estudio de 67 pacientes con actinomicosis hepática 35% tenían un dispositivo intrauterino.¹¹ Si bien el dispositivo intrauterino es un factor de riesgo para infección de actinomicosis, las posibilidades de que esta infección se disemine y agrave no están claramente estudiadas, pero parecen remotas.

REFERENCIAS

1. Burden P. Actinomycosis. J Infect 1989;19:95.
2. Cintron JR, Del Pino A, Duarte B, Wood D. Abdominal actinomycosis. Dis Colon Rectum 1996;39(1):105-108.
3. Yeguez JF, Martinez SA, Sands LR, Hellinger MD. Pelvic actinomycosis presenting as malignant large bowel obstruction: A case report and a review of the literature. Am Surg 2000;66(1):85-90.
4. Vyas JM, Kasmar A, Chang HR, et al. Abdominal abscesses due to actinomycosis after laparoscopic cholecystectomy: case reports and review. Clin Infect Dis 2007; 44:e1.
5. Miyamoto MI, Fang FC. Pyogenic liver abscess involving *Actinomyces*: Case report and review. Clin Infect Dis 1993;16:303-309.
6. Sharma M, Briski LE, Khatib R. Hepatic actinomycosis: an overview of salient features and outcome of therapy. Scand J Infect Dis 2002;34:386-391.
7. Hepatic actinomycosis: Case report and review of the literature in Japan. Shigeo Sugano, Tamaki Matuda, Tokuya Suzuki. J Gastroenterol 1997;32:672-676.
8. Alam MK, Khayat FA, Al-Kayali A, Al-Suhaibani YA. Abdominal actinomycosis: Case reports. Saudi J Gastroenterol 2001;7:37-39.
9. Fisher AM, Harvey JC. Actinomycosis: some concepts of therapy and prognosis. Postgrad Med 1956; 19:32.
10. Makaryus AN, Latzman J, Yang R, Rosean D. A rare case of *Actinomyces israelii* presenting as pericarditis in a 75-year-oldman. Cardiol Rev 2005;13:125-127.
11. Kanellopoulou T, Alexopoulou A, Tanouli MI, Tiniakos D, et al. Archimandritis. Primary Hepatic Actinomycosis. Am J Med Sci 2010;339(4):362-365.

Alteración oftalmológica no frecuente secundaria al uso de cloroquina

Alfredo García Juárez,* Adriana Beatriz Vázquez Maldonado,** Tirso Augusto Villagómez***

RESUMEN

Melvin y William escribieron e informaron la discapacidad visual secundaria al tratamiento con cloroquina. Este informe describe el caso de un paciente que sufrió los efectos secundarios después de tomar cloroquina. Puesto que se trata de una complicación olvidada, el objetivo es reportar el caso de un paciente masculino con lupus que experimentó los efectos secundarios de la cloroquina que, por cierto, son excepcionales.

Palabras clave: cloroquina, discapacidad visual, lupus.

ABSTRACT

Melvin and William wrote and reported about impaired visual accommodation secondary at use of Chloroquine (Cq), this manifestation is not frequently. The present report described a patient that presented ophthalmologic side effect after took (Cq). It is a forgotten complication, our objective will be to show a case report in a male with lupus and we will review side effects of (Cq).

Key words: chloroquine,

La cloroquina e hidroxicloroquina son aminoquinolinas con estructuras químicas parecidas que sólo difieren por la sustitución de un grupo hidroxietilo por un grupo etilo en el amino nitrógeno terciario de la cadena lateral de la cloroquina *versus* hidroxicloroquina.

Los antimaláricos tienen propiedades antiinflamatorias inmunomoduladoras que atraviesan las membranas citoplásmicas de las vesículas citoplásmicas. Al acumularse incrementan el pH vesicular de 4 a 6. Los antimaláricos interfieren la función subcelular ácido-dependiente, lo que permite la estabilización de las membranas lisosomales y la atenuación del antígeno en su procesamiento, presenta-

ción e inhibición de la célula mediada por citotoxicidad. El montaje del receptor se interrumpe, incluido el complejo mayor de histocompatibilidad, las moléculas clase II. Un alto pH en el retículo endoplásmico estabiliza la proteína del complejo mayor de histocompatibilidad con cadenas que no varían e impiden su desplazamiento por baja afinidad de los autoantígenos. Esta acción, combinada con la baja del reciclaje del receptor de membrana, guía a una baja regulación en la presentación de antígenos y disminuye los complejos inmunitarios.

La cloroquina tiene otras funciones, como la inhibición de la IL-1, interferón gamma por los monocitos y células T, además de inhibir la transcripción del ARNm FNT- α y la secreción inducida de endotoxina de FNT- α , IL-1 e IL-6. La hidroxicloroquina tiene propiedades parecidas.

Las propiedades antiinflamatorias de los antimaláricos incluyen los efectos en la cascada del ácido araquidónico, por disminución de la regulación de la fosfolipasa A2 y C, que contribuyen a la producción de prostaglandinas proinflamatorias y a la peroxidación lipídica.

La peroxidación lipídica parece jugar un papel en la apoptosis, en particular en respuesta a los rayos ultravioleta A y B. Los agentes antimaláricos también tienen propiedades antioxidantes y pueden proteger contra el daño de los tejidos de los radicales libres.

* Reumatólogo, Departamento de Reumatología.

** Radiólogo, Departamento de Radiología.

*** Oftalmólogo, Departamento de Oftalmología.

Hospital General de Zona 29, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Alfredo García Juárez. Isabel la Católica 413-3, colonia Obrera, México 06800 DF. Correspondencia: garciajuarez@prodigy.net.mx

Recibido: noviembre 2011. Aceptado: enero 2012.

Este artículo debe citarse como: García-Juárez A, Beatriz-Vázquez-Maldonado A, Augusto-Villagómez T. Alteración oftalmológica no frecuente secundaria al uso de cloroquina. Med Int de Mex 2012;28(2):205-207.

Las propiedades antimaláricas modifican, favorablemente, el perfil lipídico con reducciones en el colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de densidad muy baja y las lipoproteínas de baja densidad, especialmente en pacientes tratados con corticoesteroides.

Por último, la cloroquina y la hidroxicloroquina disminuyen las concentraciones de glucosa en plasma porque inhiben la degradación de la insulina en el aparato de Golgi.¹

La cloroquina tiene efectos colaterales en la acomodación, secundarios a parálisis del músculo oblicuo superior del ojo, a un latente estrabismo interno y una debilidad del músculo superior recto. Se manifiestan después de varias semanas después del tratamiento.

La suspensión de la cloroquina disminuye, en 24 a 48 horas, la diplopia.

Otros efectos tóxicos de la cloroquina son: depresión de las funciones respiratoria y vasomotora, convulsiones y paro cardíaco.²

También se han descrito problemas de origen neurológico, como: paranoia, ansiedad y depresión. Esto porque la cloroquina tiene la propiedad de inhibir los receptores 5-hidroxitriptamina 3(5-HT₃), relacionados con los receptores de n-acetilcolina; por lo tanto, existe una alteración de los mismos.³

La cloroquina tiene propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias. Este hecho depende del sitio de acción, células humanas de astroglia o células humanas de la microglia.⁴

La hidroxicloroquina o la cloroquina, con dosis acumulativa mayor de 200 g, incrementan la posibilidad de cardiopatía infiltrativa por toxicidad. Otros signos de anormalidades en la conducción son el bloqueo completo o incompleto de la rama derecha o izquierda y el bloqueo atrioventricular. La toxicidad músculo-esquelética caracterizada por debilidad proximal es parte de la cardiotoxicidad.⁵

La cloroquina sola disminuye la presión arterial y la resistencia del antebrazo e incrementa el flujo en adultos jóvenes. El mecanismo consiste en que la cloroquina causa venodilatación por vía de la liberación del óxido nítrico en las venas de los antebrazos. La cloroquina también bloquea los canales de ingreso rápido de potasio en los miocitos de felino.⁶

Por último, los efectos gastrointestinales son parte de los efectos colaterales de la cloroquina.⁷

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 47 años de edad, atendido en el servicio de Reumatología, con antecedentes de reacción alérgica al betabel y, de manera azarosa, con anticuerpos antinucleares con patrón moteado por inmunofluorescencia, con valores de 1:160. Otro estudio fue la biopsia de piel, con reporte de vasculitis activa superficial y profunda.

El tratamiento se inició con 175 mg de cloroquina una vez al día y 5 mg de prednisona con disminución porque el paciente había comenzado con 50 mg de prednisona una vez al día. Quince días después de haber iniciado el tratamiento el paciente tuvo visión borrosa y diplopia. En el examen clínico no hubo síndrome orgánico cerebral.

La valoración oftalmológica mostró paresia del sexto par craneal, sin oclusión de la arteria retiniana central, con agudeza visual de 20/30 en ambos ojos, papila normal y emergencia del vaso central de 0.3 mm. Además, el paciente tiene estudio de TAC cerebral con medio de contraste que documentó información de características normales y sólo un reporte de atrofia córtico-subcortical.

El paciente del caso aquí reportado tiene concentraciones en C3 de 106 mg por dL (límites normales 80-200), C4 24 mg por dL (límites normales 10-50), anticuerpos de doble cadena de ADN de 19 UI (límites normales menores de 200), anticuerpos para anticardiolipina IgM 7 (límites normales menores de 80) y anticuerpos para anticardiolipina IgG (límite normal menos de 80).

Se retiró la cloroquina y se continuó con 50 mg de prednisona, con dosis de reducción y 500 mg al día de micofenolato de mofetil.

El paciente tuvo buena respuesta después del retiro de la cloroquina.

La prescripción de agentes antimaláricos debe ser cuidadosa porque tienen efectos secundarios: oftalmológicos, cardíacos, neurológicos y gastrointestinales.

Sin embargo, estos efectos secundarios son excepcionales y los antimaláricos tienen más ventajas en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas.

REFERENCIAS

1. Rho HY, Oeser A, Chung PC, Milne LG, Stein M. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationships between current use and cardiovascular risk factors. *Arch Drug Info* 2009;2:34-40.

2. Rubin LM, William CT. Diplopia and loss of accommodation due to chloroquine. *Arthritis & Rheum* 1970;13:75-81.
3. Thompson AJ, Lochner M, Lummis SCR. The antimalarial drugs quinine, chloroquine and mefloquine are antagonists at 5-HT₃ receptors. *British J Pharmacology* 2007;151:666-677.
4. Park J, Kwon D, Choi C, Oh WJ, Benveniste NE. Chloroquine induces activation of nuclear factor - κ B and subsequent expression of pro-inflammatory cytokines by human astroglial cells. *J Neurochem* 2003; 84:1266-1274
5. Chech NC, Lin EA, Baggish LA, Wang H. Case: a 47 -year-old man with systemic lupus erythematosus and heart failure. *N Engl J Med* 2011;36:1450-1460.
6. Ajayi LAA, Adigum QA. Syncope following oral chloroquine administration in a hypertensive patient controlled on amlodipine. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53: 404-405.
7. Etersen E, Ronne T, Ronn A, Bygbjerg I, Larsen OS. Reported side effects to chloroquine plus proguanil and mefloquine as chemoprophylaxis against Malaria in Danish travelers. *J Travel Med* 2000;7:79-84.

Cartas al editor

El 23 de mayo de 1994 se efectuó en México el primer trasplante de hígado en niños, realizado por el grupo del Dr. José Trejo Bellido, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, el trasplante fue exitoso, de donador cadavérico y dio inicio a un fructífero programa que continúa hasta nuestros días.¹

Juan Games Eternod

Pediatra

kegel-sansot@hotmail.com

1. Games J. Pediatría. En: Francisco Méndez Oteo y nuestros autores en la medicina del siglo XX. México: Méndez Editores, 2001;803.

Rincón del internista

Alberto Lifshitz

Juan Ramón de la Fuente y Gerhard Heinze
Salud Mental y Medicina Psicológica

McGraw-Hill Interamericana
México, 2012

Se trata de un texto que hoy ofrece la Facultad de Medicina de la UNAM a la comunidad de lectores potenciales a través de la editorial McGraw-Hill. Habría que decir que es una edición muy digna, que hace un uso inteligente de las dos tintas mediante variantes del tono e intensidad del color, en este caso naranja, pasta rígida y legibilidad óptima.

Los contenidos se orientan en los dos sentidos que señala su título: hacia la salud mental y hacia la medicina psicológica, la primera considerada como una alta prioridad de las sociedades contemporáneas y la segunda como contenido curricular fundamental para las profesiones asistenciales, incluida la medicina general, todas las especialidades y particularmente la psiquiatría. El prólogo señala “la salud mental forma parte de la salud integral, la medicina psicológica forma parte de la medicina general”. El referente es, por supuesto, el famoso libro de *Psicología Médica* del maestro Ramón de la Fuente Muñiz, que no ha dejado de ser vigente, especialmente considerando las varias ediciones que ha tenido. El libro que hoy comentamos ofrece, por cierto, un regalo adicional, un bono: el entrañable capítulo del propio maestro De la Fuente,

titulado “Introducción a la salud mental” que recoge la Conferencia Magistral que dirigió a los alumnos de primer ingreso a la Facultad de Medicina de la UNAM en 2003 y cuyo tema central es el humanismo.

Ciertamente, en los últimos años ha habido cambios muy importantes en varias materias, de modo que no se puede hacer una comparación válida con el libro de *Psicología Médica*: las neurociencias, las neuroimágenes, las características de la sociedad; la conceptualización y nomenclatura de algunas disciplinas, pero la esencia sigue fiel a los conceptos que planteó el maestro De la Fuente.

En varios momentos de su lectura puede surgir la duda de hacia quién va dirigido el libro. En el prólogo se declara que el blanco son los médicos y, en efecto, la conceptualización de la medicina psicológica la ubica, obviamente, en el terreno de la medicina. Una de las definiciones de medicina psicológica dice que es “la rama de la medicina encargada del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mentales”; en este sentido se equipara a la psiquiatría y a la psicopatología. Una de las virtudes del libro (y de toda la escuela que él representa) es ubicar dentro de un solo cuerpo conceptual lo biológico (o lo físico) y lo psicológico puesto que los límites entre ambos cada día se esfuman más. La distinción entre lo neurológico y lo psicológico también se muestra artificial, al igual que entre lo bioquímico y lo fisiológico, y hasta de lo genético y lo adquirido.

Por supuesto que la comunidad de lectores potenciales abarca, además de los médicos, a los estudiantes de medicina, psicólogos (formados y en formación), médicos especialistas de diversas ramas (prácticamente todas), y psiquiatras entre otros.

El enfoque es eminentemente médico, centrado en la atención de la enfermedad y la protección de la salud. Históricamente relacionados con la medicina psicológica se encuentran la psicología de la salud que involucra contenidos de la llamada medicina psicosomática, la psicología médica que intituló varias de las iniciativas del maestro De la Fuente, y la psiquiatría de enlace que la vinculó con los hospitales generales. La importancia del tema para el médico general se señala en el prólogo en el que se dice que 14% del peso global de la enfermedad en el mundo corresponde a los trastornos neuropsiquiátricos.

No tengo ni qué decir que los autores son todos ellos verdaderas autoridades en sus respectivas áreas y que cada capítulo representa una opinión verdaderamente autorizada.

El texto abarca una serie de capítulos que recorren ambos ejes temáticos de manera variada, por supuesto bajo el enfoque de la salud y la medicina. Si intentara clasificar los contenidos consideraría los que analizan condiciones sociales contemporáneas, aspectos neuropatológicos, patología psiquiátrica, terapéutica en sus dos modalidades vigentes, la psicoterapia y la farmacoterapia, ambas aterrizadas para los médicos prácticos, no necesariamente psiquiatras. En este sentido conviene destacar que en muchos de los problemas que se describen es el médico general o el especialista no psiquiatra el que tiene el primer abordaje, si no es que se responsabiliza del tratamiento. El capítulo sobre comunicación humana destaca lo que esto significa para la práctica de las profesiones de salud y el de farmacoeconomía que eleva el nivel de conciencia sobre los aspectos financieros de la salud. La vinculación entre lo psicológico y lo físico se ilustra muy bien en el análisis de los problemas médicos de las enfermedades mentales, que ha permitido también considerar a la psiquiatría dentro de la medicina interna y a mantener en mente los concomitantes psicológicos de las enfermedades orgánicas.

Hago referencia al capítulo de la muerte que explora las posturas de los profesionistas ante lo que se ha llegado a ver

como el fracaso extremo de las acciones médicas, sin tomar conciencia que se trata de un hecho biológico irrefutable y de una condición ontológica absoluta. La violencia, particularmente la relacionada con el género, la sexualidad como elemento consustancial de la salud mental, las diferentes etapas de la vida con sus pertinentes aspectos psicosociales y biológicos. Un capítulo muy importante es el de adicciones, en el que se legitima su condición de enfermedad y plantea la necesidad de ser vistas como asunto médico y no como un problema moral o delincuencia.

La visión contemporánea de la salud y la enfermedad implica modalidades que no se visualizaban igual en el pasado: muchas de las enfermedades físicas hoy en día no son el resultado de un agente invasor proveniente del medio ambiente sino que muchas de ellas son consecuencia de la conducta del individuo que las padece. Aún los límites entre salud y enfermedad se han vuelto borrosos y lo cierto es que hay grados de salud y grados de enfermedad. La psiquiatría ha afinado el concepto de comorbilidad pero lo cierto es que es una condición que está resultando más la regla que la excepción, no sólo en el terreno psiquiátrico; si a esto aunamos la multicausalidad, la polifarmacia, las interacciones entre el proceso de envejecimiento y el de enfermedad, las explicaciones lineales dejan de ser suficientes. Lo cierto es que el paciente (sano o enfermo) tiene que ser enfocado desde múltiples ángulos.

La perspectiva de la persona como paciente o como trabajador de la salud encuentra su mayor expresión en la relación médico-paciente en la que confluyen todas las cualidades o defectos de ambos y todas las herramientas de la comunicación.

Se trata, en síntesis, de un espléndido texto que pone al día la materia pero que también ilustra la esencia de las profesiones de salud en la época contemporánea. Felicidades a autores, editores y lectores.

Manuel Ramiro Hernández

Sandor Marai

La hermana

Ediciones Salamandra

Barcelona, 2007

Extraordinaria novela, que llegó a mí por un obsequio de un compañero editor. Como saben, Marai es un escritor húngaro, aunque la ciudad donde na-

ció pertenece ahora a Eslovaquia, fue un escritor de éxito, que se mantuvo en el exilio en los años 20 del siglo pasado, regresó después a Budapest, donde tiene un gran éxito de ventas y crítica, se salva del holocausto, y posteriormente (1948) se exilia en Estados Unidos, precisamente en San Diego California, donde falleció en 1989. Durante estos largos 40 años vive desapercibido para los lectores, las editoriales y la crítica y no es sino varios años después de

su muerte cuando sus obras son reactivadas y tienen gran éxito, en muchos lugares del mundo y son traducidas a varias lenguas. Creo que es un misterio por aclarar este largo periodo de oscurantismo que finalizó con su suicidio. Esta obra está escrita en 1946, muy cerca del final de la guerra europea y de la liberación de Hungría de los nazis y la ocupación por los comunistas y sólo dos años antes de que Marai decida exilarse en América. Es una historia de enfermos, enfermedades y atención de ellas. Describe de manera muy precisa y hermosa la angustia del paciente por su padecimiento, la dependencia que genera por las gentes que los cuidan y por los medicamentos que le son administrados. En la historia el suicidio ronda, a la obra y a sus personajes, se inicia con el suicidio concertado de una pareja de enamorados otoñales en el hotel donde

el personaje central y el narrador de la obra permanecen huyendo de los ruidos de la guerra, el pianista, el personaje central, se afecta considerablemente y quizá ahí se inicien sus síntomas, complejos, abigarrados, pero que parecen corresponder a una neurosis de ansiedad, es tratado, pero después de mejorar fallece. No sabemos muy bien porque pero pudiera tratarse otra vez de un suicidio. En la bellísima trama, extraordinariamente desarrollada se contempla la relación del personaje con sus dos pasiones en la vida, la música y las mujeres una en particular. Bellísima novela extraordinariamente desarrollada y escrita en la que además nos enteramos de algunas particularidades de la atención médica a mediados del siglo pasado en el centro de Europa. Una maravilla. En la que uno se pregunta, si el suicidio rondaba desde entonces a Marai.

Manuel Ramiro Hernández

Umberto Eco, Jean Claude Carrière

Nadie acabará con los libros

México: Lumen, 2010

El libro está ilustrado por André Kertész, y está basado en unas entrevistas que les realizó Jean-Philippe de Tonnac.

Es un libro extraordinario porque conjunta talentos por todos lados. Empezando en orden inverso al de aparición, diré que las fotos que contiene desde la portada son descriptivas, cada una más que las otras, del amor o el interés por los libros. Kertész es un fotógrafo húngaro que falleció en Nueva York en 1985 y que dejó una obra amplísima y muy reconocida. Jean Philippe de Tonnac, el entrevistador, es un escritor, un filósofo quizá, que tiene una obra muy diversa, un *Diccionario Universal del Pan*, un libro de *La Revolución Asexual*, otro titulado *Anorexia, Encuesta sobre la experiencia del hambre*. Da muestra a lo largo del libro de su diversidad e inteligencia conduciendo a dos genios, para hablar de un tema en el que los cuatro están interesados, los libros.

Eco es un escritor famosísimo por su novela *El nombre de la rosa*. Es lingüista y filósofo que además

de dominar la palabra la colecciona, es un poseedor de verdaderas joyas bibliográficas, incluso varios incunables. Por cierto, Eco define en el libro, puntualmente, lo que es un incunable, concepto del que muchas veces se habla amplia y confusamente. Carrière es un artista continuador del surrealismo, que se ha destacado en diversas actividades, una de las más llamativas es haber sido el guionista de muchas de las películas de Buñuel (*Bella de día, Diario de una camarera, El dulce encanto de la burguesía*, etc.). También realizó los guiones de otras muy destacadas obras como la de la llevada a escena de *La insostenible levedad del ser*. Además, es un cultivador de la palabra y también un coleccionista de libros.

Un encuentro de cuatro genios que llega a buen fin destacando que la palabra no puede perder importancia porque el papel desaparezca o el libro encuadernado mengüe ante el libro electrónico. Según ellos, la lectura y la escritura constituyen una habilidad, placer, necesidad... que permanecerá junto al hombre.

Cualquier amante de los libros lo puede disfrutar intensamente, me lo obsequió una querida amiga editora, conocedora y admiradora de los libros.

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse en Insurgentes Sur No 569 piso 6, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF, impreso por cuádruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 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