



EDITORIAL

- 495 **Simposio CONAMED 2016**
Manuel Ramiro H, J Enrique Cruz-Aranda

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 497 **Administración de la vacuna tetravalente y su probable asociación con la modificación de la serovariedad**
Juan José Gómez-Piña, Laura Olivia Estrada-Hernández
- 507 **Comparación de las concentraciones séricas de plomo en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, diálisis peritoneal y tratamiento conservador**
José Manuel Rodríguez-Chagolla, Ramón Ruíz-Mejía, María Carmen García-Alcalá, María Yolotzin Valdespino-Vázquez, Marco García-Nava, Heidegger Mateos-Toledo
- 515 **Relación entre alteración de glucosa en ayuno y concentraciones de fibrinógeno**
Gustavo Avilés-Rosas, David Dávila-Sosa, Alberto Francisco Rubio-Guerra, César Iván Elizalde-Barrera, Saúl Huerta-Ramírez
- 527 **Efecto del proceso inflamatorio asociado con disfunción endotelial en la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad**
Abraham Luciano-González, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Alberto Melchor-López, Jorge Luis Santiago-Córdova
- 542 **Prevalencia y microbiología de neumonía nosocomial en el servicio de Medicina Interna**
Rosa María Garita-Alonso, Baldomero Gildardo Zambrano-Tobón

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 551 **Valoración perioperatoria con soporte de las tecnologías de la información y comunicación**
Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz
- 561 **Administración de inhibidores de la bomba de protones como factor de riesgo de infección por *Clostridium difficile*: ¿mito o realidad?**
José Manuel Avendaño-Reyes
- 569 **Fisiología tiroidea**
Carlos García-García

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 576 **Medio ambiente, contaminación y diabetes: ¿son especulaciones?**
Federico L Rodríguez-Weber

CASOS CLÍNICOS

- 580 **Tratamiento con amantadina y zolpidem de un estado de mínima conciencia secundario a lesión axonal difusa**
Raúl Carrillo-Esper, Oscar Iván Flores-Rivera, Juan Alberto Díaz-Ponce Medrano, Carlos Alberto Peña-Pérez, Juan Pablo Romero-González, Julio Cruz-Santana, Pedro Arrendo-Ruiz, Arab Díaz-Mendoza, Noé Otero-Méndez, Andrés Palacios-Castañeda
- 589 **Rabdomiólisis por ejercicio**
Alba Edna Morales-Hernández, Rogelio Ramón Pérez-Rodríguez, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López
- 596 **Lengua negra pilosa**
Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Paulina de Alba-García Graue, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Jorge Raúl Carrillo-Córdova

RINCÓN DEL INTERNISTA

- 601 **El rostro y el alma. Siete ensayos fisiognómicos**
Manuel Ramiro H

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2016-2017

Presidente

Jorge A Aldrete Velasco

Vicepresidente

Eduardo Meneses Sierra

Primer Secretario (Secretaría General)

Alfredo A Cabrera Rayo

Segundo Secretario (Actividades Científicas)

Jorge O García Méndez

Tesorera

Laura Castro Castrezana

Primer Vocal (Comunicación Social)

Rubén A Gómez Mendoza

Segundo Vocal (Admisión y Filiales)

Jesús Alcántar Ramírez

Primer Secretario Suplente

Ramón Jesús Barrera Cruz

Protesorera

Luz Gabriela Jardines De la Luz

Segundo Secretario Suplente

Rodolfo Rincón Pedrero

Primer Vocal Suplente

María Eugenia Galván

Segundo Vocal Suplente

Nikos Christo Secchi Nicolás

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditor

Asisclo de Jesús Villagómez

Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Liřshitz G.

Adolfo Martínez-Palomo

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

COMISIONES ESPECIALES

Comisión de Educación Médica

César Alejandro Arce Salinas

Francisco Rafael Anaya Gómez

Comisión de Ética Médica y Bioética

María del Carmen Cedillo Pérez

María Antonieta Calderón Márquez

Comisión de Peritos y Servicio Social Profesional

Joaquín Zúñiga Madrazo

Eduardo Meneses Sierra

Comisión Editorial

Alberto Liřshitz

José Halabe Ch.

Ricardo Juárez Ocaña

Comisión de Honor y Justicia

Manuel Ramiro Hernández

Comisión de Relaciones Internacionales

Víctor Huggo Córdova Pluma

Haiko Nellen Hummel

Comisión de Investigación

Guadalupe Castro Martínez

Alberto F Rubio Guerra

Comisión de Difusión de la Medicina Interna

Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra

5

Volumen 32
septiembre-octubre, 2016

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2008-011713163100-102. 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. Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro número PP09-1501. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en LILACS.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. Domicilio de la publicación: José Martí 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Tel.: 5678-2811. Fax: 5678-4947. 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. Impresa por Grupo Art Graph, S.A. de C.V., Av. Peñuelas 15-D, Col. San Pedro Peñuelas, Querétaro 76148, Qro., Tel.:(442) 220 8969.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que el Colegio de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.



CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 495 **Simposio CONAMED 2016**
Manuel Ramiro H, J Enrique Cruz-Aranda

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 497 **Administración de la vacuna tetravalente y su probable asociación con la modificación de la serovariedad**
Juan José Gómez-Piña, Laura Olivia Estrada-Hernández
- 507 **Comparación de las concentraciones séricas de plomo en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, diálisis peritoneal y tratamiento conservador**
José Manuel Rodríguez-Chagolla, Ramón Ruíz-Mejía, María Carmen García-Alcalá, María Yolotzín Valdespino-Vázquez, Marco García-Nava, Heidegger Mateos-Toledo
- 515 **Relación entre alteración de glucosa en ayuno y concentraciones de fibrinógeno**
Gustavo Avilés-Rosas, David Dávila-Sosa, Alberto Francisco Rubio-Guerra, César Iván Elizalde-Barrera, Saúl Huerta-Ramírez
- 527 **Efecto del proceso inflamatorio asociado con disfunción endotelial en la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad**
Abraham Luciano-González, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Alberto Melchor-López, Jorge Luis Santiago-Córdova
- 542 **Prevalencia y microbiología de neumonía nosocomial en el servicio de Medicina Interna**
Rosa María Garita-Alonso, Baldomero Gildardo Zambrano-Tobón

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 551 **Valoración perioperatoria con soporte de las tecnologías de la información y comunicación**
Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz
- 561 **Administración de inhibidores de la bomba de protones como factor de riesgo de infección por *Clostridium difficile*: ¿mito o realidad?**
José Manuel Avendaño-Reyes
- 569 **Fisiología tiroidea**
Carlos García-García

ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 576 **Medio ambiente, contaminación y diabetes: ¿son especulaciones?**
Federico L Rodríguez-Weber

EDITORIAL

- 495 **Simposium CONAMED 2016**
Manuel Ramiro H, J Enrique Cruz-Aranda

ORIGINAL ARTICLES

- 497 **Tetravalent vaccine administration and its probable association to the modification of serovariety**
Juan José Gómez-Piña, Laura Olivia Estrada-Hernández
- 507 **Comparison of serum lead levels in patients with chronic renal failure in treatment with hemodialysis, peritoneal dialysis and conservative treatment**
José Manuel Rodríguez-Chagolla, Ramón Ruíz-Mejía, María Carmen García-Alcalá, María Yolotzín Valdespino-Vázquez, Marco García-Nava, Heidegger Mateos-Toledo
- 515 **Relationship between impaired fasting glucose and fibrinogen levels**
Gustavo Avilés-Rosas, David Dávila-Sosa, Alberto Francisco Rubio-Guerra, César Iván Elizalde-Barrera, Saúl Huerta-Ramírez
- 527 **Impact of the inflammatory process associated with endothelial dysfunction in the severity of community-acquired pneumonia**
Abraham Luciano-González, Juan Antonio Suárez-Cuenca, Alberto Melchor-López, Jorge Luis Santiago-Córdova
- 542 **Prevalence and microbiology of nosocomial pneumonia in the service of Internal Medicine**
Rosa María Garita-Alonso, Baldomero Gildardo Zambrano-Tobón

REVIEW ARTICLES

- 551 **Perioperative assessment with support of information and communication technologies**
Rodolfo de Jesús Palencia-Vizcarra, Rodolfo Palencia-Díaz
- 561 **Association between proton pump inhibitors therapy and *Clostridium difficile* infection: myth or fact?**
José Manuel Avendaño-Reyes
- 569 **Thyroid physiology**
Carlos García-García

OPINION ARTICLE

- 576 **Environment, pollution and diabetes: speculations?**
Federico L Rodríguez-Weber



CASOS CLÍNICOS

580 Tratamiento con amantadina y zolpidem de un estado de mínima conciencia secundario a lesión axonal difusa

Raúl Carrillo-Esper, Oscar Iván Flores-Rivera, Juan Alberto Díaz-Ponce Medrano, Carlos Alberto Peña-Pérez, Juan Pablo Romero-González, Julio Cruz-Santana, Pedro Arrendo-Ruiz, Arab Díaz-Mendoza, Noé Otero-Méndez, Andrés Palacios-Castañeda

589 Rbdomiólisis por ejercicio

Alba Edna Morales-Hernández, Rogelio Ramón Pérez-Rodríguez, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López

596 Lengua negra pilosa

Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Paulina de Alba-García Graue, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Jorge Raúl Carrillo-Córdova

RINCÓN DEL INTERNISTA

601 El rostro y el alma. Siete ensayos fisiognómicos

Manuel Ramiro H

CLINICAL CASES

580 Treatment of a minimally conscious state secondary to a diffuse axonal lesion based on amantadine and zolpidem

Raúl Carrillo-Esper, Oscar Iván Flores-Rivera, Juan Alberto Díaz-Ponce Medrano, Carlos Alberto Peña-Pérez, Juan Pablo Romero-González, Julio Cruz-Santana, Pedro Arrendo-Ruiz, Arab Díaz-Mendoza, Noé Otero-Méndez, Andrés Palacios-Castañeda

589 Rhabdomyolysis due to exercise

Alba Edna Morales-Hernández, Rogelio Ramón Pérez-Rodríguez, Daniel Ramón Hernández-Salcedo, Raúl Valencia-López

596 Black hairy tongue

Raúl Carrillo-Esper, Dulce María Carrillo-Córdova, Paulina de Alba-García Graue, Carlos Alberto Carrillo-Córdova, Jorge Raúl Carrillo-Córdova

THE INTERNIST'S CORNER

601 El rostro y el alma. Siete ensayos fisiognómicos

Manuel Ramiro H



Simposio CONAMED 2016

Med Int Méx. 2016 September;32(5):495-496.

Simposium CONAMED 2016.

Manuel Ramiro H¹, J Enrique Cruz-Aranda²

El pasado mes de junio se llevó a cabo el Simposio CONAMED 2016: A 20 años del arbitraje médico en México, rumbo e impulso para el ejercicio pleno del derecho a la salud”, el cual sirvió como marco para la celebración del vigésimo aniversario de la comisión. Acudieron personalidades como el Secretario de Salud, Dr. José Narro, el Dr. Juan Ramón de la Fuente, el Rector de la UNAM, Dr. Enrique Graue, entre otros. Dentro de las conferencias magistrales, el Dr. Narro recordó que el objetivo de crear este organismo era robustecer el sistema de justicia social con mecanismos imparciales y autónomos, donde más mexicanos pudiesen acceder a su derecho a la salud; sin embargo, consideró, aún es una tarea incompleta ya que para muchos mexicanos este derecho es aún aspiracional.

Recordó que a tarea del entonces secretario de salud, Dr. Juan Ramón de la Fuente, se creó este organismo un 3 de junio de 1996, con la finalidad de “fortalecer la alianza histórica entre médicos y pacientes” debido al importante incremento en las quejas por mala atención médica, constituyéndose, la comisión, como una institución de arbitraje y conciliación.

Acudió también el titular de la Comisión Nacional de los Derechos Humanos, el Lic. Luis Raúl González Pérez, quien señaló que entre la CNDH y la CONAMED existen principios y valores que los unen con el fin superior de la salud de la población, así mismo, mencionó que la salud es uno de los derechos más complejos de alcanzar ya que inciden diversos factores que involucran o llevan de la mano a la política pública, ya que no

¹ Editor de Medicina Interna de México

² Del grupo editorial de la Revista Médica del IMSS.

Este artículo debe citarse como

Ramiro HM, Cruz-Aranda JE. Simposio CONAMED 2016. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):495-496.



sólo se trata del disfrute del más alto nivel del bienestar físico psicológico y social, sino de la creación de entornos que favorezcan la salud.

Para este fin se ha dispuesto como eje rector la “Agenda 2030 para desarrollo sostenible”, que incluye un conjunto de 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) para poner fin a la pobreza, luchar contra la desigualdad y la injusticia, y hacer frente al cambio climático.

No parece sencillo, cuando menos en este momento, un Sistema de Salud Universal, dado que los subsistemas son muy diferentes, cuando menos divididos en dos, aunque pudiera ser que en tres sí consideramos al sistema privado como un subsistema aislado. Además de existir algunas diferencias en las infraestructuras, la diferencia fundamental es financiera. El acceso a la salud parece estar garantizado; sin embargo, se hace de dos maneras claramente diferentes, una con una cobertura prácticamente total o cuando menos muy amplia, como sucede en el IMSS, el ISSSTE y otras instituciones, y la otra a través de Seguro Popular que marca limitaciones cualitativas y cuantitativas en el servicio que otorga. El sistema privado lo hace a través, fundamentalmente, de dos formas, una por el pago directo y otro por el seguro de gastos médicos, las dos vías se enfrentan, cuando menos ocasionalmente, al agotamiento de los recursos, por haber llegado al fin de la suma asegurada o al finiquito de los recursos directos y los pacientes y familiares se

enfrentan a situaciones dramáticas. La igualdad en los recursos financieros y la manera de distribuirlos es el principal pendiente para obtener una Seguridad Social Universal ya sea a través de una o varias instituciones. Otro pendiente por resolver es el desarrollo de las infraestructuras necesarias para enfrentar las necesidades, seguir apostando fundamentalmente al tercer nivel de atención pudiera no ser el camino más directo y más eficiente para conseguirlo. La presencia de tres exdirectores de la Facultad de Medicina, dos exrectores de la UNAM y del actual rector establece una esperanza sobre la creación de un plan nacional de formación de recursos humanos para la salud, una tarea pendiente de lograr, dado que sin los recursos humanos adecuados difícilmente se podrá realizar la atención para la salud eficiente, oportuna y cálida que se requiere.

Habrá que esperar de qué manera la CONAMED puede incidir para garantizar el derecho a la protección de la salud y debemos estar atentos. Un pendiente fundamental es el que tiene para conseguir que sus opiniones, laudos y dictámenes tengan plena validez jurídica y sean útiles cuando el paciente o el médico deciden superarla y enfrentar las diferencias por otras vías incluida la judicial. Para ello se requiere un trabajo especial para obtener consensos sociales, educativos, legislativos y judiciales, de esta manera dejará de ser sólo un escalón intermedio en la solución de las diferencias entre los pacientes y su médico.



Administración de la vacuna tetravalente y su probable asociación con la modificación de la serovariedad

Gómez-Piña JJ¹, Estrada-Hernández LO²

Resumen

ANTECEDENTES: la influenza es una enfermedad infecciosa que afecta las vías respiratorias; se caracteriza por su recurrencia anual epidémica (temporada), especialmente durante la temporada de invierno. La vacunación es una intervención necesaria y altamente efectiva durante las pandemias; aunque también es muy útil como método preventivo durante la temporada de invierno.

OBJETIVO: mostrar el comportamiento de los diferentes tipos de influenza, de 2009 a 2015, año por año, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), con especial atención en la influenza B.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio retrospectivo en el que se recolectaron todos los casos de influenza tratados en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos a lo largo de siete años; la edad de la población fue desde menores de un año hasta mayores de 65 años.

RESULTADOS: se reportó predominio de las mujeres respecto a hombres con relación 2:1. Se encontró que las cepas AH1N1 fueron la serovariedad dominante durante los primeros cinco años del estudio, aunque la serovariedad AH3N2, en el mismo periodo, mantuvo un comportamiento constante. Estos datos resultaron importantes porque más de 90% de los casos de influenza son causados por la cepa AH1N1; en la casuística de nuestra institución destacaron 67 casos de influenza tipo B en la temporada 2014-2015, seguida por influenza AH1N1 y en tercer lugar, AH3N2.

CONCLUSIONES: en años previos, la influenza B mostró incremento en su incidencia, por lo que sugerimos la administración de la vacuna tetravalente contra la influenza con el fin de reducir los casos de influenza B en la población general.

PALABRAS CLAVE: influenza, vacuna, pandemia, cepas, virus.

¹ Estudiante de Medicina, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional.

² Internista e infectóloga de adultos, UNAM. Coordinadora de Medicina Preventiva, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México.

Recibido: 11 de noviembre 2015

Aceptado: mayo 2016

Correspondencia

Dr. Juan José Gómez Piña
aspirinamed@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Gómez-Piña JJ, Estrada-Hernández LO. La administración de la vacuna tetravalente y su probable asociación con la modificación de la serovariedad. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):497-506.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):497-506.

Tetravalent vaccine administration and its probable association to the modification of serovariety.

Gómez-Piña JJ¹, Estrada-Hernández LO²

Abstract

BACKGROUND: Influenza is an infectious disease which affects the respiratory tract and is characterized by the occurrence of annual (seasonal) epidemics, especially during winter seasons. Vaccination is a critical and highly effective intervention during pandemics, although is useful as a preventive method previous winter seasons too.

OBJECTIVE: To show the behavior of the different kinds of influenza, from 2009 to 2015, along each year in Regional Hospital Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, focusing on influenza type B.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study was done in which all the cases treated on Regional Hospital Lic. Adolfo López Mateos along seven years were collected, the population age was from less than one year to more than 65 years old.

RESULTS: There was a predominance of women respect to men in relation 2:1. Strains AH1N1 were the dominant serovariety during the first five years of the study, although serovariety AH3N2, in the same period, maintained a constant behavior. These data resulted important because more than 90% of the cases of influenza were caused by AH1N1 strain; in the cases of our institution 67 cases of influenza B were highlighted in the period 2014-2015, followed by influenza AH1N1 and in the third place, AH3N2.

CONCLUSIONS: Because of the fact that in the previous year the influenza B cases showed a rise on the incidence, we suggest the use of tetravalent vaccine against influenza in order to reduce influenza B cases in general population.

KEYWORDS: influenzae; vaccine; pandemia; strains; virus

¹ Estudiante de Medicina, Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional.

² Internista e infectóloga de adultos, UNAM. Coordinadora de Medicina Preventiva, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Juan José Gómez Piña
aspirinamed@yahoo.com.mx

ANTEDECENTES

La influenza es una enfermedad infecciosa de origen viral que ocasiona daño en las vías respiratorias de manera aguda; su periodo de incubación puede ir de 1 a 4 días; la excreción viral va del día 5 al 10, mientras que los

síntomas comienzan del día 1 a 3 posterior a la inoculación; es aquí donde comienzan los picos febriles.¹

Los virus de la influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y se distribuyen en tres géneros: influenza virus A, influenza virus B e

influenza virus C; esta última es la que más afecta a los seres humanos al producir enfermedades respiratorias leves. La infección se transmite de persona a persona, principalmente por medio de aerosoles que contienen el virus, mismos que se generan al toser o estornudar; el virus llega hasta las células superficiales del epitelio respiratorio, específicamente a un receptor para hemaglutinina, que se encuentra en los bronquios terminales y los alveolos, para finalmente infectar las células del huésped. De las variables de este receptor están las variantes alfa 2, 3 en aves y alfa 2, 6 en humanos; las dos últimas son reconocibles por el cerdo, por lo que esta especie puede realizar combinaciones génica de estos virus.²

El pH ácido favorece la apertura de los canales iónicos M2, que acidifican el núcleo viral, lo que libera los ribonucleótidos virales al citoplasma de la célula, que posteriormente llegan al núcleo de la célula huésped en donde se realiza su replicación y transcripción.

Una vez formado un nuevo ribonucleótido, es liberado sin su porción de ácido siálico gracias a la neuraminidasa, lo que fuera de la célula huésped ocasiona respuesta inmunológica, que a su vez favorece infecciones posteriores, principalmente por bacterias *S. pneumoniae*. La principal diferencia entre los géneros del virus de la influenza radica en las variaciones antigénicas en la proteína de la matriz y de la nucleoproteína que usan para la caracterización del virus, que son específicas para cada género, principalmente la hemaglutinina y la neuraminidasa (Figura 1).²

El virus de la influenza se propaga mediante epidemias estacionales que se repiten de manera anual, principalmente durante las temporadas de otoño e invierno en regiones templadas. Año tras año, para la producción de la vacuna contra la influenza, se seleccionan los tipos de virus predominantes de la temporada pasada para la producción de una vacuna para el año próximo.

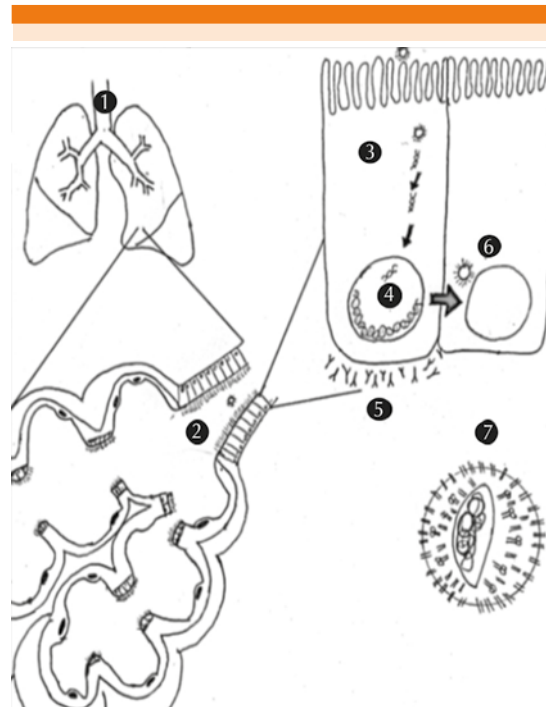


Figura 1. Ciclo del virus de la influenza.

El virus entra a las vías respiratorias a través de gotas de Flügge (1) y llega hasta los bronquios y alveolos (2), donde las células del epitelio respiratorio son infectadas. El virus, una vez dentro del citoplasma, y gracias a un pH ácido de la célula epitelial, libera sus ribonucleótidos virales (3), mismos que llegan al núcleo de la célula para después replicarse y transcribirse (4). La neuraminidasa del virus fuera de la célula favorece la reacción inflamatoria y el edema (5), mientras que el virus también infecta a otras células vecinas (6) y continúa replicándose (7).

De la misma manera se hace con el tratamiento farmacológico, al comparar la resistencia o sensibilidad de las cepas predominantes en una temporada con las de años anteriores.³

Fisiopatología

La principal manera de reconocer un caso de influenza es mediante las manifestaciones clínicas. De acuerdo con la guía de tratamiento clínico de influenza AH1N1, en la temporada otoño-

invierno 2009, la manifestación de un caso sospechoso se manifiesta cuando una persona de cualquier edad tiene fiebre con tos o dolor de garganta y el cuadro puede acompañarse de cefalea, rinorrea, coriza, artralgias, mialgias, postración, dolor torácico, dolor abdominal y congestión nasal. En menores de cinco años de edad, la irritabilidad se considera dolor de garganta.^{4,5}

En tanto, los signos de alarma en adultos son: disnea, vómito o diarrea persistentes, trastornos del estado de conciencia, deterioro agudo de la función cardíaca, agravación de alguna enfermedad crónica, hipotensión arterial y saturación de oxígeno menor de 90%.⁴

La cultura de inmunización para población general es baja en población mexicana (posiblemente menor de 20%) y en el personal de salud, la tasa de cobertura de inmunización también es baja, a pesar de que es una de las principales profesiones en riesgo (menor de 15%). La cobertura de vacunación por parte de la Secretaría de Salud en 2014 fue de 25 millones de dosis, que no resultó suficiente; al tomar en cuenta que prácticamente todos los grupos etarios tienen indicación para vacunación, la población no se vacuna por cultura, idiosincrasia, entre otras razones. Y debido a estas mismas circunstancias, las metas de vacunación no se alcanzan, lo que ocasiona un círculo vicioso difícil de modificar. La Organización Mundial de la Salud estima que cada año en todo el mundo hay alrededor de mil millones de casos de influenza estacional (15% de población mundial), entre 3 y 5 millones de casos severos y de 300 a 500 mil muertes como consecuencia de éstos.⁶⁻⁸

En el periodo del 1 al 29 de enero de 2014 se confirmaron 2,403 casos de influenza por los siguientes subtipos: 2,014 por influenza A (H1N1) pdm09, 112 por A (H3N2), 27 por influenza B y 250 por otros tipos (sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza en México).⁸

En México, la influenza es causante de epidemias y pandemias, como la ocurrida en 2009 (AH1N1), que provocó 575,000 muertes. Es una de las enfermedades más contagiosas por su alta capacidad de mutación (cambios antigénicos) y afecta más en los extremos de la vida (menores de 5 años y mayores de 65 años de edad). Los picos de influenza ocurren en México entre noviembre y mayo, aunque en promedio son más frecuentes entre enero y febrero.^{3,9}

Debido a los patrones epidemiológicos de los últimos años, en los que apareció la influenza B Yamagata o Victoria, y a los periodos anuales previos en los que no hay concordancia (50-75%) de los casos reportados de influenza B, se hace necesario incluir una vacuna tetravalente que contenga dos hemaglutininas A y las dos hemaglutininas B, porque la repercusión de la enfermedad por influenza B es más notoria en menores de seis años de edad.^{10,11}

En la actualidad, la influenza está incluida en los programas prioritarios de la Secretaría de Salud de México, en el programa de Atención de Urgencias Epidemiológicas y Desastres 2013-2018. Luego de la aparición de la pandemia de 2009 se actualizó el Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza, además de la actualización de los documentos técnicos que sirven de soporte y guía.^{8,12}

Vacunas

La vacuna Menveo® es en forma de vial en polvo (oligosacárido grupo A) y jeringa precargada con una dosis de 0.5 mL (oligosacáridos grupo C, W135 e Y). La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente amarilla, sin partículas extrañas. La estabilidad del preparado reconstituido es de una hora. Nimenrix® es en forma de vial en polvo y jeringa precargada con una dosis de 0.5 mL; la solución reconstituida debe ser transparente e incolora y la estabilidad



del preparado reconstituido es de 24 horas. Las vacunas conjugadas frente al serogrupo C tienen ventaja contra las polisacarídicas de inducir respuesta T-dependiente, además de ser inmunógenas en niños desde los primeros meses de vida y desarrollar memoria inmunológica (Cuadro 1).

La comercialización inicial de estas vacunas se produjo sólo en función de criterios de inmunogenicidad, puesto que de 98 a 100% de los niños menores de un año desarrollaron anticuerpos protectores con características bactericidas luego de una pauta de tres dosis. En niños mayores (entre 12 y 18 meses) se observó que una sola dosis era suficiente para conseguir un título de anticuerpos bactericidas séricos mayor o igual a 1:8, en 91 a 100% de los individuos.¹³

Existen tres características de las vacunas conjugadas que son importantes para establecer protección a largo plazo y que influyen en su efectividad: la memoria inmunológica, la protección de grupo y los anticuerpos circulantes.

Los estudios de la vacuna polisacarídica tetravalente muestran eficacia de 87 a 94% para los serogrupos A y C en el primer año después de su administración, y la efectividad es menor en niños pequeños (de 0 a 67%). Las concentraciones de anticuerpos descienden de manera importante durante los primeros tres años después de la vacunación; este descenso se aprecia más en niños menores de cinco años que en adultos.

La vacuna conjugada tetravalente (Menveo[®]) tiene mejor respuesta de anticuerpos que la vacuna polisacarídica. Se observó que en un grupo de

sujetos vacunados de 11 a 18 años de edad se alcanzaron títulos protectores en 75, 84, 96 y 88% respecto a los serogrupos A, C, W135 e Y, respectivamente. Esta vacuna está autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos para su administración de los 2 a los 55 años de edad. En Estados Unidos está autorizada para prescribirse desde los dos meses de edad.¹³

Se autorizó recientemente una nueva vacuna conjugada tetravalente (Nimenrix[®]) que puede administrarse desde mayores de 12 meses hasta 55 años de edad. También en Estados Unidos está autorizada otra vacuna conjugada tetravalente (A, C, W135 e Y), con conjugación similar de toxoide diftérico, Menactra[®], que se autorizó para prescribirse a partir de los nueve meses de edad.

En la actualidad, y debido a su reciente comercialización, no existen estudios de efectividad de las vacunas Menveo[®] y Nimenrix[®]. Los estudios de efectividad con la otra vacuna tetravalente conjugada comercializada en Estados Unidos (Menactra[®]), administrada en adolescentes, indican efectividad global durante los primeros cinco años, luego de su administración, de 78% (índice de confianza 95%, de 29 a 93%).¹⁴

La vacuna conjugada tetravalente (Menveo[®]) puede producir reacciones de manera frecuente (más de 10%) y en el lugar de la inyección, dolor, eritema, induración y picor. También son frecuentes los efectos adversos sistémicos, como cefalea, náusea, exantema y malestar general.

La vacuna Nimenrix[®] puede producir los mismos efectos adversos que la vacuna Manveo[®], aunque

Cuadro 1. Dosis y cepas de las vacunas Nimenrix[®] y Menveo[®]

Edad	6 a 35 meses	36 meses hasta 8 años	9 años y mayor
Dosis	Una o dos dosis, cada una de 0.25 mL	Una o dos dosis, cada una de 0.5 mL	Una dosis de 0.5 mL
Programación	Si son 2 dosis, administrar con al menos un mes de separación	Si son 2 dosis, administrar con al menos un mes de separación	

también son frecuentes los efectos adversos sistémicos, como irritabilidad, pérdida de apetito, cefalea y fiebre.¹⁰ La quimioprofilaxis debe ser la medida que se tome en cuenta primero, luego de la detección del caso índice, que es el que inicia la epidemia; a diferencia del caso primario, que son los primeros casos del brote, que están expuestos directamente a la fuente de infección y constituyen la primera generación de casos.

Los niños y adolescentes no vacunados contra el meningococo C también deben ser vacunados cuanto antes. Respecto al meningococo B, si se comprobara que este serogrupo es el causante del caso índice, deberá valorarse la prescripción de la nueva vacuna contra este serogrupo (4cMenB), junto con los servicios de salud pública, cuando los resultados del serogrupo estén disponibles.¹³

Fluzone® Quadrivalent es una vacuna cuadrivalente inactivada, prescrita en sujetos a partir de los seis meses de edad para la inmunización contra la enfermedad causada por los virus influenza tipo A (H1N1 y H3N2) y dos subtipos B, contenidos en la vacuna (Cuadro 2).¹⁵

La vacuna tetravalente representa una solución más eficaz y completa para prevenir la influenza, pues su fórmula incluye cuatro cepas distintas: cepas A H1N1, A H3N2, B Yamagata y B Victoria. Su administración garantiza la protección contra cualquier línea del virus B que esté en circulación en el medio ambiente.

La vacunación contra la influenza reduce en 50% el riesgo de mortalidad por este virus, así como las

complicaciones del mismo, que pueden agravar el estado del paciente. Las vacunas Fluzone® Quadrivalent están estandarizadas de acuerdo con los requerimientos del Servicio Público del Cuidado de la Salud de Estados Unidos (USPHS) y están formuladas para contener 60 µg de hemaglutinina por dosis de 0.5 mL en la relación recomendada de 15 µg de hemaglutinina para cada una de las cepas de influenza recomendadas en la temporada de influenza (Cuadro 3).

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se seleccionaron pacientes menores de uno a mayores de 65 años, que se atendieron en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, de enero de 2009 a noviembre de 2015. La población seleccionada tuvo el diagnóstico clínico y de laboratorio de influenza, aunque no todos los sujetos tuvieron ambos criterios positivos. Los criterios clínicos se realizaron de acuerdo con la guía de tratamiento clínico de influenza AH1N1.

RESULTADOS

En la población estudiada se reportó predominio de mujeres respecto a hombres con relación 2:1; sin embargo, al analizar las serovariedades de influenza a lo largo de los siete años contemplados en el estudio, se encontró que las cepas AH1N1 fueron la serovariedad dominante durante los primeros cinco años, aunque la serovariedad AH3N2, en el mismo periodo,

Cuadro 2. Dosis de la vacuna Fluzone® de acuerdo con la edad

Menveo® (Novartis)	A, C, W ₁₃₅ , Y	10 µg de oligosacárido capsular del grupo A y 5 µg de oligosacárido capsular de los grupos C, W ₁₃₅ , Y	16.7 a 33 µg de CRM ₁₉₇ (A) 7.1 a 12.5 µg de CRM ₁₉₇ (C) 3.3 a 8.3 µg de CRM ₁₉₇ (W ₁₃₅) 5.6 a 10 µg de CRM ₁₉₇ (Y)
Nimenrix® (GSK)	A, C, W ₁₃₅ , Y	5 µg de polisacárido capsular de los grupos A, C, W ₁₃₅ , Y	44 µg de toxoide tetánico



Cuadro 3. Vacunas y contenido de cada una, administradas de 2009 a 2015 a la población y personal de salud del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos (Continúa en la siguiente página)

Tipo de vacuna	Año	Indicaciones	Posología	Presentaciones	Laboratorio	Excipiente
Mono-valente influenza AH1N1	2009	Pacientes mayores de 6 meses de edad para la inmunización de la pandemia AH1N1. Debe administrarse la vacuna de preferencia donde no haya plejos nerviosos, como el glúteo; se prefiere el deltoides	6-35 meses, dosis de 0.25 mL el primer día y 0.25 mL un mes después 36 meses-9 años, 0.5 mL el primer día y 0.5 mL un mes después Niños >9 años deben recibir dosis única de 0.5 mL En adultos >61 años de edad, administrar 0.5 mL como dosis única	Jeringa prellenada de 0.25 mL sin conservadores; émbolo rosa (6-35 meses) Jeringa prellenada de 0.5 mL sin conservadores, para mayores de 36 meses Frasco ampula de 0.5 mL sin conservadores, para mayores de 36 meses Frasco ampula multidosis 0.5 mL para >6 meses, conservado con timerosal, un derivado del mercurio; existen 0.25 µg de mercurio por cada 0.5 mL de la vacuna	Sanofi Pasteur	15 µg de hemaglutinina A, gelatina 0.05% como estabilizador, cantidad residual de formaldehído <100 µg, éter polietilenglicol psicooctilfenil <0.02%, sacarosa <2%
Vacuna antiinfluenza trivalente tipos A y B, subvirión		Pacientes >6 meses, para la inmunización de pacientes con influenza tipo A y B (A/Brisbane/59/2007/H1N1, A/Uruguay/716/2007 derivado de A/Brisbane (10/2007/H1N3) y B/Brisbane/60/2008	Niños de 6-35 meses que no se vacunaron previamente, reciben 1 dosis de 0.25 mL un día y otra de 0.25 mL, un mes después Niños de 6-35 meses de edad que previamente se vacunaron con 2 dosis de cualquier vacuna antiinfluenza, deberán recibir una dosis de 0.25 mL Niños de 36 meses-8 años, que no se vacunaron previamente, deben recibir una dosis de 0.5 mL un día y otra de 0.5 mL un mes después	Frasco ampula de 5.0 mL, para administración con aguja y jeringa para aplicación multidosis. Se debe conservar en refrigeración, de 2-8°C (35-46°F). No deben usarse vacunas Fluzone® que se hayan congelado	Sanofi Pasteur/Birmex, Fluzone®	15 µg de hemaglutinina A, gelatina 0.05% como estabilizador, cantidad residual de formaldehído <100 µg, éter polietilenglicol psicooctilfenil <0.02%, sacarosa <2%

Cuadro 3. Vacunas y contenido de cada una, administradas de 2009 a 2015 a la población y personal de salud del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos (Continúa en la siguiente página)

Tipo de vacuna	Año	Indicaciones	Posología	Presentaciones	Laboratorio	Excipiente
	2009-2010		Niños de 36 meses-8 años que se vacunaron previamente con 2 dosis de cualquier vacuna antiinfluenza, deben recibir una sola dosis de 0.5 mL Niños >9 años deben recibir una vacuna única de 0.5 mL, vía intramuscular			
Vacuna antiinfluenza trivalente tipos A y B	2012-2013	Para la inmunización de pacientes con influenza tipo A y B (A/California/7/2009/H1N1/pdm09(15 µg), A/Victoria/361/2011/H3N2 (15 µg de HA) y B/Wisconsin/1/2010, derivada de B/Hubei-Wujiagang/158/2009 (15 µg de HA)	>36 meses deben recibir una dosis de 0.5 mL 6-35 meses, deben recibir una dosis de 0.25 mL; niños que no se vacunaron antes se les debe administrar una segunda dosis, al menos 4 semanas después	Frasco multidosis 5 mL (10 dosis de 0.5 mL) Frasco multidosis 12.5 mL (25 dosis de 0.5 mL) Frasco multidosis 25 mL (50 dosis de 0.5 mL)	Sanofi Pasteur/Birmex, Vaxigrip®	15 µg de hemaglutinina A, gelatina 0.05% como estabilizador, cantidad residual de formaldehído <100 µg, éter polietilén glicol psicooctilfenil <0.02%, sacarosa <2%
Vacuna antiinfluenza trivalente tipos A y B		Pacientes mayores de 6 meses de edad para inmunización contra la enfermedad causada por influenza tipo A y B; debe administrarse de preferencia donde no haya plexos nerviosos, como el glúteo; se prefiere el deltoides	6-35 meses no vacunados o vacunados incompletamente con vacuna antiinfluenza, deben recibir dos dosis de 0.25 mL un día y otra dosis de 0.25 mL un mes después 6-35 meses de edad deben recibir una sola dosis de 0.25 mL 36 meses-8 años de edad no vacunados o vacunados incompletamente deben recibir una dosis de 0.5 mL un día y un mes después, otra dosis de 0.5 mL 36 meses-8 años deben recibir una dosis única de 0.5 mL	Jeringa prellenada de 0.25 mL sin conservadores Jeringa prellenada de 0.5 mL sin conservadores Frasco ampula de 0.5 mL sin conservadores; unidosis Frasco ampula de 5 mL sin conservadores; multidosis	Sanofi Pasteur, Fluzone®	15 µg de hemaglutinina A, gelatina 0.05% como estabilizador, cantidad residual de formaldehído <100 µg, éter polietilén glicol psicooctilfenil <0.02%, sacarosa <2%



Cuadro 3. Vacunas y contenido de cada una, administradas de 2009 a 2015 a la población y personal de salud del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos (Continuación)

Tipo de vacuna	Año	Indicaciones	Posología	Presentaciones	Laboratorio	Excipiente
	2013-2014		>9 años deben recibir una dosis única de 0.5 mL, vía intramuscular			
Vacuna antiinfluenza trivalente tipos A y B	2014-2015	Para la inmunización de pacientes con influenza tipo A y B (A/California/7/2009/H1N1/pdm09(15 µg), A/Texas/50/2012/H3N2 (15 µg de HA) y B/Massachusetts/02/2012, derivada de B/Hubei-Wujiagang/158/2009 (15 µg de HA)	>36 meses, una dosis de 0.5 mL 6-35 meses, una dosis de 0.25 mL; niños que no se vacunaron antes, debe administrarse una segunda dosis, al menos 4 semanas después	Frasco multidosis 5 mL (10 dosis de 0.5 mL)	Sanofi Pasteur/Birmex, Vaxigrip®	15 µg de hemaglutinina A, gelatina 0.05% como estabilizador, cantidad residual de formaldehído <100 µg, éter polietilén glicol psicooctilfenil <0.02%, sacarosa <2%

mantuvo un comportamiento constante, como se observa en la Figura 2. Estos datos resultaron importantes porque en todo el país más de 90% de los casos de influenza son causados por la cepa A H1N1; sin embargo, en la casuística de nuestra institución destacaron 67 casos de influenza tipo B en la temporada 2014-2015, que en este grupo de estudio fue la primera causante

de influenza, seguida por influenza AH1N1 y en tercer lugar, AH3N2.

CONCLUSIÓN

La administración de vacunas en nuestra institución ha demostrado disminución en los casos reportados de influenza, principalmente en 2013 para las cepas AH1N1 y AH3N2; sin embargo, en 2014 y 2015 aumentaron los casos por influenza tipo B, por lo que se propone la implementación de la vacuna tetravalente que contenga dos hemaglutininas A y dos hemaglutininas B, con la finalidad de disminuir la incidencia de la influenza ocasionada por esta cepa, así como sus complicaciones en el ámbito hospitalario. No obstante, al reducir su incidencia se reducirían los costos de tratamientos y de estancia hospitalaria en la institución. Sin embargo, se requieren más evidencias, así como estudios poblacionales ampliados y en distintos hospitales de concentración, con el objetivo de disminuir el número de casos por año en todo el país y la consiguiente erradicación de esta afección, así como sus complicaciones en las temporadas de mayor incidencia.

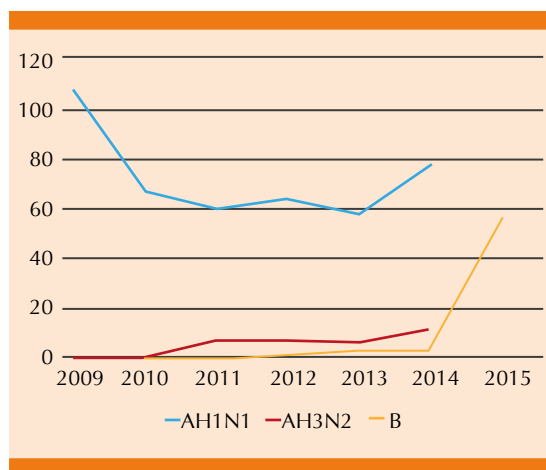


Figura 2. Comportamiento de las serovariedades de influenza a lo largo de los siete años del estudio (2009-2015).

REFERENCIAS

1. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med* 1978;298:587-592.
2. Carr S. Seasonal and pandemic influenza: an overview with pediatric focus. *Adv Pediatr* 2012;59:75-93. doi: 10.1016/j.yapd.2012.04.016.
3. Kuri-Morales P. Pandemia de influenza: la respuesta de México. *Salud Pública de México* 2006;48:361-444.
4. Secretaría de Salud. Guía de manejo clínico de influenza A(H1N1) temporada otoño-invierno 2009. *Diario Oficial de la Federación*, 23 de octubre de 2009.
5. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, et al. Clinical characteristics are similar across type A and B influenza virus infections. *PLoS One*. 2015;10:0136186. doi: 10.1371/journal.pone.0136186.
6. García-García L. Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI). *Devivavoz, gaceta informativa del INSP, edición especial de influenza, reporte INSP, 2009*. (acceso: 14 de agosto de 2015) Disponible en: <http://www.insp.mx/images/stories/INSP/Docs/gacetas/2009/DVV04especial.pdf>
7. Cooper K. Influenza A (H1N1). *Devivavoz, gaceta informativa del INSP, edición especial de influenza, reporte INSP, 2009*. (acceso: 14 de agosto de 2015) Disponible en: <http://www.insp.mx/images/stories/INSP/Docs/gacetas/2009/DVV04especial.pdf>
8. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. *Influenza, lineamientos para la vigilancia epidemiológica y laboratorio, 2014*. (acceso: 30 de julio de 2015). Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/lineamientos/influenza/documento_tecnico_influenza.pdf
9. Lopez Pio, et al. Combined administration of MF59-adjuvanted A/H5N1 prepandemic and seasonal influenza vaccines: long-term antibody persistence and robust booster responses 1 year after a one-dose priming schedule. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:753-758.
10. Hernández M. Influenza: ¿por qué la necesidad de una vacuna tetravalente contra la influenza? *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2014;23:39-46.
11. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. *Influenza. Documento técnico, febrero del 2014*:16-18.
12. Programa de acción específico. *Atención de urgencias epidemiológicas y desastres 2013-2018, Programa Sectorial de Salud* (consultado el 19 de agosto de 2015). Disponible en: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_AtencionUrgenciasEpidemiologicas-Desastres2013_2018.pdf
13. Herbinger KH, et al. A phase II study of an investigational tetravalent influenza vaccine formulation combining MF59[®] Adjuvanted, pre-pandemic, A/H5N1 vaccine and trivalent seasonal influenza vaccine in healthy adults. *Human Vaccin Immunother* 2014;10:92-99.
14. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Informe de Utilidad Terapéutica, Vacuna Antimeningocócica Tetravalente Conjugada, Menveo*. Madrid, 2013.
15. Aplasca-De Los Reyes MR, et al. The investigational meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWY-TT) and the seasonal influenza virus vaccine are immunogenic and well-tolerated when co-administered in adults. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:881-887.



Comparación de las concentraciones séricas de plomo en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, diálisis peritoneal y tratamiento conservador

Rodríguez-Chagolla JM¹, Ruíz-Mejía R², García-Alcalá MC³, Valdespino-Vázquez MY⁶, García-Nava M⁴, Mateos-Toledo H⁵

Resumen

ANTECEDENTES: existe una creciente carga de enfermedades, como la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus. Se estima que de 25 a 40% de estos pacientes padecerán insuficiencia renal y requerirán terapia de reemplazo renal. Se conocen alteraciones en el metabolismo de elementos como el plomo en los pacientes con insuficiencia renal, además de concentraciones elevadas de plomo en éstos.

OBJETIVO: comparar las concentraciones séricas de plomo en pacientes con diferentes modalidades de tratamiento sustitutivo de la función renal.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio transversal en el que se compararon las concentraciones séricas de plomo en 57 pacientes con enfermedad renal crónica sin tratamiento sustitutivo, 21 sujetos en tratamiento con hemodiálisis y 24 en tratamiento con diálisis peritoneal. Los pacientes se dividieron en tres grupos, de acuerdo con las concentraciones séricas de plomo: grupo 1: menos de 5 µg/dL, grupo 2: de 5.1 a 9.9 µg/dL y grupo 3: más de 10 µg/dL.

RESULTADOS: la media de las concentraciones séricas de plomo fue de 5.9 µg/dL en el grupo sin tratamiento sustitutivo, de 5.9 µg/dL en el grupo de diálisis peritoneal y de 4.7 µg/dL en el grupo con hemodiálisis ($p=0.209$). Se registró mayor número de casos con concentraciones séricas de plomo mayores de 10 µg/dL en el grupo sin tratamiento sustitutivo ($p=0.060$). Los grupos de hemodiálisis y diálisis peritoneal no mostraron diferencias respecto a las concentraciones séricas de plomo.

CONCLUSIONES: en general, en nuestro estudio hubo concentraciones séricas de plomo similares a las reportadas en la bibliografía nacional. No hubo diferencias en las concentraciones séricas de plomo entre los grupos estudiados.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia renal, plomo, hemodiálisis, diálisis peritoneal.

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Nefrología.

³ Jefe del servicio de Medicina Interna.

⁴ Médico residente de tercer año de Medicina Interna.

⁵ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Centro Médico Toluca, ISSEMyM, Estado de México, México.

⁶ Médico residente de Nefropatología, Hospital General de México.

Recibido: 12 de febrero 2016

Aceptado: mayo 2016

Correspondencia

Dr. José Manuel Rodríguez Chagolla
jm182blink@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Chagolla JM, Ruíz-Mejía R, García-Alcalá MC, Valdespino-Vázquez MY y col. Comparación de las concentraciones séricas de plomo en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, diálisis peritoneal y tratamiento conservador. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):507-514.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):507-514.

Comparison of serum lead levels in patients with chronic renal failure in treatment with hemodialysis, peritoneal dialysis and conservative treatment.

Rodríguez-Chagolla JM¹, Ruíz-Mejía R², García-Alcalá MC³, Valdespino-Vázquez MY⁶, García-Nava M⁴, Mateos-Toledo H⁵

Abstract

BACKGROUND: There is a growing burden of diseases such as hypertension and diabetes mellitus. It is estimated that 25-40% of these patients will develop kidney failure and require renal replacement therapy. Alterations are known in the metabolism of elements such as lead in patients with renal failure, as well as the presence of high concentrations of lead in these patients.

OBJECTIVE: To compare serum levels of lead in patients with different types of renal replacement therapy.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional study was done, where the serum levels of lead were compared in 57 patients with chronic renal disease without replacement therapy (WRT), 21 subjects on hemodialysis (HD) and 24 treated with peritoneal dialysis (PD). They were divided into 3 groups according to serum levels of lead: group 1: <5 µg/dL, group 2: 5.1-9.9 µg/dL and group 3: >10 µg/dL.

RESULTS: The average serum levels of lead were of 5.9 µg/dL for group without replacement therapy, 5.9 µg/dL in peritoneal dialysis group and 4.7 µg/dL in hemodialysis group (p=0.209). A greater number of cases with serum levels of lead >10 µg/dL was found in group without replacement therapy (p=0.060). The hemodialysis and peritoneal dialysis groups showed no differences from the serum levels of lead.

CONCLUSIONS: In general, there were serum levels of lead similar to those found in the national literature, there were no differences in serum levels of lead among groups.

KEYWORDS: kidney failure; lead; hemodialysis; peritoneal dialysis

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Nefrología.

³ Jefe del servicio de Medicina Interna.

⁴ Médico residente de Nefropatología, Hospital General de México.

⁵ Médico residente de tercer año de Medicina Interna.

⁶ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

Centro Médico Toluca, ISSEMyM, Estado de México, México.

Correspondence

Dr. José Manuel Rodríguez Chagolla
jm182blink@hotmail.com

ANTECEDENTES

El plomo es un metal tóxico, su uso generalizado ha causado contaminación ambiental y

grandes problemas de salud en todo el mundo.¹ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se estima una exposición de 0.6% en todo el mundo.²



México es el quinto productor mundial de plomo y tiene una extensa utilización de este material para la elaboración de alfarería vidriada. Las concentraciones séricas de plomo en poblaciones mexicanas en áreas urbanas y rurales son de 8.85 y 22.24 $\mu\text{g/dL}$, respectivamente. A partir de la introducción de la gasolina libre de plomo, en 1990, la media en áreas urbanas es de 5.36 $\mu\text{g/dL}$.³

La exposición al plomo y la existencia de lesión renal es bien conocida.^{4,5} Existe una clara asociación con la aparición de enfermedad renal e insuficiencia renal crónica. Se sugiere que el tratamiento con agentes quelantes puede retardar la aparición y la progresión a insuficiencia renal.⁶⁻⁸

Los estudios epidemiológicos demuestran una tasa alta de mortalidad por desenlaces cardiovasculares, aun en adultos sanos que tienen concentraciones séricas de plomo menores de 10 $\mu\text{g/dL}$, respecto a los sujetos cuyas concentraciones séricas de plomo están entre 3.61 y 10 $\mu\text{g/dL}$.⁹ Se ha reportado mayor riesgo de progresión de nefropatía diabética en pacientes con concentraciones séricas de plomo mayores de 80 $\mu\text{g/dL}$.¹⁰

Los sujetos con enfermedad renal crónica tienen concentraciones séricas de plomo más altas que la población general, así como alteraciones en los mecanismos fisiológicos encargados del metabolismo y eliminación de los metales pesados.¹¹ Este fenómeno puede atribuirse a la pérdida completa de la función renal para excretar el plomo y a la dificultad para eliminar el plomo a través de la hemodiálisis.¹² Se conoce una relación directa entre concentraciones séricas de plomo altas y el tiempo de duración del tratamiento sustitutivo de la función renal.¹³

La exposición al plomo en pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal está relacionada con concentraciones de hemoglobina bajas, concen-

traciones de paratohormona altas e hipertensión arterial de difícil control;¹⁴⁻¹⁶ así como mayor riesgo de muerte por cualquier causa en sujetos con comorbilidades como diabetes mellitus.^{17,18} Se reporta mayor desnutrición e inflamación sistémica en pacientes con hemodiálisis y concentraciones séricas de plomo mayores de 20 $\mu\text{g/dL}$;¹⁹ además de concentraciones altas de otros metales, como cadmio, cromo, cobre y vanadio.²⁰

Un estudio prospectivo a 18 meses, de corte transversal, realizado en Taiwán, demostró que los pacientes en hemodiálisis tienen concentraciones séricas de plomo (11.5 $\mu\text{g/dL}$) mayores a las observadas en población general (7.7 $\mu\text{g/dL}$), así como en población europea (11.4 $\mu\text{g/dL}$) y en población de Estados Unidos (2.8 $\mu\text{g/dL}$); además de mayor riesgo de padecer desenlaces de muerte por cualquier causa, muerte por causas cardiovasculares e infecciones.¹²

La nefritis tubulointersticial crónica es el diagnóstico patológico más frecuente en la enfermedad renal crónica secundaria a exposición laboral, ambiental o ambas. También se ha reportado luego de la exposición al plomo, cadmio y ácido aristolóquico.²¹

La exposición crónica al plomo en áreas endémicas y de riesgo en México es un problema de salud emergente y alarmante, para el que existen pocos o nulos programas de detección y tratamiento en poblaciones no pediátricas u obstétricas. En México no existen estudios que evalúen la exposición al plomo en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, diálisis peritoneal y tratamiento conservador.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, de base hospitalaria, en el que se compararon las concentraciones séricas

de plomo de pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador y de pacientes en tratamiento con hemodiálisis y diálisis peritoneal del servicio de Nefrología del Centro Médico Toluca, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), durante el periodo de enero a mayo de 2015. La información epidemiológica y clínica se obtuvo mediante la elaboración de historia clínica y revisión de expedientes; las muestras sanguíneas se tomaron posteriormente en el laboratorio. El análisis de las muestras se realizó mediante espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito.

Se incluyeron todos los pacientes adultos en tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis y diálisis peritoneal con al menos tres meses de tratamiento, así como pacientes sin tratamiento sustitutivo con insuficiencia renal crónica de al menos tres meses de diagnóstico. Se eliminó a los sujetos que no contaran con estos requisitos. Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron, de acuerdo con las concentraciones séricas de plomo, en tres grupos: de 0.1 a 5 µg/dL, de 5.1 a 9.9 µg/dL y más de 10 µg/dL.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables categóricas se usó frecuencia y porcentaje, para la descripción de las variables continuas se usó la media y desviación estándar, o bien, mediana y rango intercuartil, acorde con su distribución. La comparación de las variables categóricas se realizó con la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher, según correspondió. La comparación de las variables continuas se realizó con la prueba de Kruskal-Wallis, o bien, con la prueba de ANOVA, según su distribución. En todos los casos, una diferencia estadísticamente significativa se consideró p menor de 0.05; para el análisis estadístico se usó el programa SPSS 18.

Este estudio se desarrolló en conformidad con los estatutos de la declaración de Helsinki y se sometió y aprobó por el comité de ética y tesis del ISSEMyM.

RESULTADOS

Se evaluaron 102 pacientes (60 hombres y 42 mujeres), el grupo control correspondió a 57 sujetos (32 hombres y 25 mujeres), el grupo de diálisis peritoneal se conformó por 24 sujetos (14 hombres y 10 mujeres) y el grupo de hemodiálisis lo integraron 21 pacientes (14 hombres y 7 mujeres).

Encontramos una edad media de 59 ± 15 (con intervalos de 20 a 87 años) en el grupo control, 50 ± 18 (intervalos de 21 a 84 años) en el grupo de diálisis peritoneal y 50 ± 14 (intervalos de 25 a 75 años) en el grupo de hemodiálisis.

Se documentó un diagnóstico etiológico de insuficiencia renal crónica en 39 pacientes (86%), en los que el diagnóstico principal fue diabetes mellitus, en 20 casos (45%), seguido por hipoplasia renal en 11 casos (25%). En seis casos (14%) no se concluyó un diagnóstico (Cuadro 1).

Concentraciones séricas de plomo

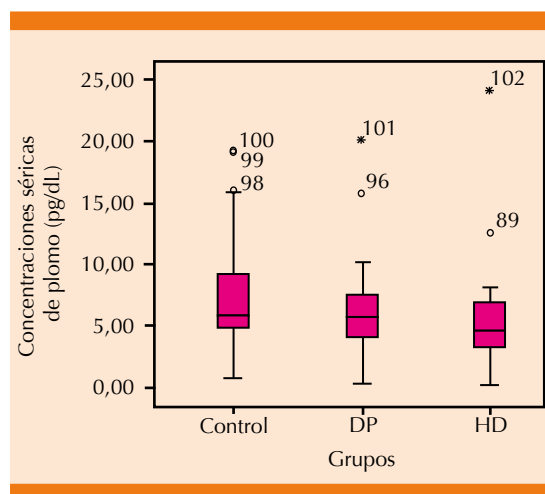
Se encontró una media de concentraciones séricas de plomo en toda la muestra de 5.1 µg/dL. El grupo sin tratamiento sustitutivo tuvo concentraciones séricas de plomo de 5.9 µg/dL, el grupo de diálisis peritoneal de 5.9 µg/dL y el de hemodiálisis de 4.7 µg/dL, con $p=0.209$. Las concentraciones séricas de plomo fueron mayores en individuos de mayor edad en los tres grupos (Figura 1).

Hallazgos en los grupos por concentraciones séricas de plomo

Documentamos 34 pacientes (33%) en el grupo de 0.1 a 5 µg/dL; 49 (48%) en el grupo de 5.1

Cuadro 1. Diferencias en los grupos

Variable	Control n=57 (56%)	Diálisis peritoneal n=24 (23%)	Hemodiálisis n=21 (21%)	p
Edad (años) media	59±15	50±18	50±14	0.023
Masculino (%)	32 (56)	14 (58)	14 (66)	0.703
Tabaco (%)	13 (23)	4 (17)	7 (33)	0.413
Zona urbana (%)	21 (37)	4 (17)	7 (33)	0.198
Área minera (%)	3 (5)	2 (8)	0	0.426
Área de fábrica (%)	8 (14)	7 (29)	4 (19)	0.279
Agua de garrafón (%)	44 (77)	12 (50)	16 (76)	0.040
Agua de pozo (%)	1 (2)	5 (20)	2 (9.5)	0.014
Agua de pipa (%)	1 (2)	3 (12)	5 (23)	0.007
Agua de la llave (%)	7 (12)	0	0	0.051
Agua de manantial (%)	4 (7)	8 (33)	0	0.001
Alfarería (%)	32 (56)	11 (45)	8 (38)	0.327
Plomo (mediana-RI)	5.9 (5-9)	5.9 (4-7)	4.7 (7.1)	0.209

**Figura 1.** Comparación de las concentraciones séricas de plomo. DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis.

a 9.9 µg/dL y 19 (19%) en el grupo con menos de 10 µg/dL. Sólo dos pacientes tuvieron concentraciones séricas de plomo mayores de 20 µg/dL. Se logró evidenciar el mayor número de casos de pacientes con concentraciones séricas de plomo mayores de 10 µg/dL en el grupo sin tratamiento sustitutivo, con p=0.060. Los grupos

de hemodiálisis y diálisis peritoneal no mostraron diferencias (Cuadro 2).

Comparación de los sujetos con concentraciones séricas de plomo mayores de 10 µg/dL

Se realizó un análisis intencionado a los pacientes con concentraciones séricas de plomo mayores de 10 µg/dL. Se evaluaron todas las variables bioquímicas que, de acuerdo con la bibliografía, pueden alterarse en pacientes con intoxicación por plomo; sin embargo, no se observaron diferencias (Cuadro 3).

Cuadro 2. Concentraciones séricas de plomo

Variable	0.1-5 µg/dL n=34	5.1-9.9 µg/dL n=49	>10 µg/dL n=19	p
Control (%)	14 (41)	29 (59)	14 (73)	0.060
Diálisis peritoneal (%)	9 (26)	12 (24)	3 (16)	0.745
Hemodiálisis (%)	11 (32)	8 (16)	2 (11)	0.125

Cuadro 3. Comparación de las concentraciones séricas de plomo en pacientes con enfermedad renal crónica; n=102

	< 10 µg/dL n=83	> 10 µg/dL n=19	p
Género (masculino/femenino)	49/34	11/8	0.927
Edad	54 ± 17	60 ± 14	0.133
Tabaquismo (%)	19 (22)	5 (26)	0.751
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	39 (47)	12 (63)	0.204
Hipertensión arterial sistémica (%)	68 (81)	14 (73)	0.414
Hiperuricemia (%)	29 (34)	11 (57)	0.065
Neuropatía (%)	35 (42)	8 (42)	0.996
Enfermedad respiratoria crónica (%)	2 (2)	1 (5)	0.465
Enfermedad vascular cerebral (%)	16 (19)	5 (26)	0.494
Enfermedad pulmonar obstructiva (%)	30 (36)	5 (26)	0.416
Leucocitos	6861±2,747	7,262±2,831	0.569
Hemoglobina	12 (11-13)	12 (10-15)	0.965
Albúmina	4 (3.4-4.3)	4 (3.6-4.2)	0.773
Calcio	9 (8.4-9.7)	9.3 (9-9.5)	0.181
Fósforo	4.4 (3.8-5.7)	4.1 (3.4-5)	0.424
Hormona paratiroidea	219 (65-750)	172 (102-414)	0.793
Ácido úrico	6 (5-7)	5.4 (5-7.3)	0.717

Concentraciones séricas de plomo en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo y sin tratamiento sustitutivo

Encontramos que los sujetos que tenían concentraciones séricas de mayores de 10 µg/dL pertenecían predominantemente al grupo sin tratamiento sustitutivo de la función renal y correspondieron a 25% del total de la muestra, lo que es una tendencia (Figura 2). Se observaron concentraciones séricas de urea mayores en el grupo de pacientes con concentraciones séricas de plomo menores de 10 µg/dL (Cuadro 4).

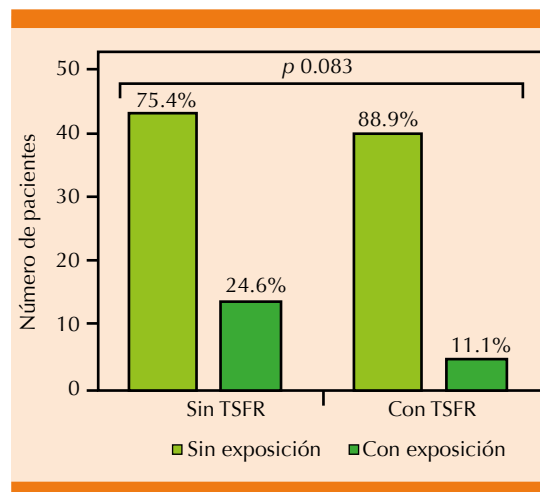


Figura 2. Comparación de pacientes con exposición por plomo. TSFR: tratamiento sustitutivo de la función renal.

Cuadro 4. Comparación de las concentraciones séricas de plomo en pacientes con enfermedad renal crónica; n=102

	<10 µg/dL n=83	>10 µg/dL n=19	p
Concentraciones séricas de plomo	5.18±2.05	15±3.5	0.000
Creatinina	5.3 (2.3-11.3)	3.5 (1.7-9)	0.162
Urea	117±47	91±33	0.022
Sin tratamiento sustitutivo (%)	43 (51)	14 (73)	0.083
Hemodiálisis (%)	19 (22)	2 (10)	0.348
Diálisis peritoneal (%)	21 (25)	3 (15)	0.551

DISCUSIÓN

Se documentaron concentraciones séricas de plomo similares a las encontradas en población sana mexicana por Caravanos y colaboradores en 2014.³ No se demostraron diferencias entre las concentraciones séricas de plomo en los tres grupos y no existieron diferencias de las concentraciones séricas de plomo en las diferentes modalidades de tratamiento dialítico. Sin embargo, se observaron concentraciones séricas de plomo



mayores de 10 µg/dL predominantemente en el grupo sin tratamiento sustitutivo. Al respecto existen investigaciones que argumentan la existencia de concentraciones séricas de plomo mayores en pacientes con hemodiálisis cuando se comparan con población sana;²² estas diferencias pueden radicar en que la población valorada en nuestro estudio se conformó por sujetos con enfermedad renal crónica documentada y no por sujetos sanos.

No obstante, otros estudios en los que se valoraron sujetos con insuficiencia renal crónica y tratamiento sustitutivo, como el realizado por Bing Chen y su grupo,¹⁹ demuestran baja prevalencia de concentraciones elevadas de plomo (mayores de 200 mg/L) en pacientes sometidos a diálisis. De esta manera se sugiere que los sujetos que están en estadios previos al tratamiento sustitutivo de la función renal tienen daño en los mecanismos renales de eliminación de plomo y que el tratamiento con hemodiálisis y diálisis peritoneal puede ayudar a disminuir estas concentraciones. Nuestros resultados pudieron alterarse por variables no estudiadas, como el tiempo de inicio y la calidad del tratamiento dialítico.

Existe amplia evidencia bibliográfica que sustenta que el contacto con plomo y otros metales pesados, aun en concentraciones bajas, puede acelerar la progresión a insuficiencia renal y, una vez instaurada, se incrementa el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, infecciosas o de cualquier tipo.

Es importante resaltar la existencia de un número importante de sujetos sin diagnóstico etiológico de insuficiencia renal crónica y otro grupo en el que esta afección se atribuye a hipoplasia renal, sin contar necesariamente con un protocolo de diagnóstico extenso. Este grupo de sujetos, en los que no existen factores de riesgo de insuficiencia renal crónica y no se logra determinar un diagnóstico etiológico, pueden considerarse con enfermedad renal crónica de causa

desconocida. De esta manera, la insuficiencia renal crónica secundaria a exposición laboral, ambiental o ambas por metales pesados y otros contaminantes se perfila como causa probable de la enfermedad en estos pacientes.²¹

CONCLUSIONES

Éste es el primer estudio en México que evalúa la exposición al plomo en sujetos adultos con insuficiencia renal crónica. Los datos obtenidos en los grupos analizados muestran concentraciones séricas de plomo similares a las encontradas en estudios nacionales y por debajo de lo recomendado por la NOM 199-SSA1-2000 para población adulta sana. No se encontraron diferencias en las concentraciones séricas de plomo en las diversas modalidades de tratamiento sustitutivo de la función renal. Se observó mayor número de sujetos con concentraciones séricas de plomo altas en el grupo sin tratamiento sustitutivo; sin embargo, ningún sujeto ameritó alguna intervención terapéutica.

Nuestro estudio no logró confirmar a la exposición al plomo como problema en la población estudiada; sin embargo, resaltamos la ausencia de concentraciones séricas de plomo óptimas en población con insuficiencia renal crónica, así como la falta de recomendaciones para la sospecha, diagnóstico y tratamiento en este grupo de pacientes, por lo que deben realizarse estudios adicionales para confirmar estas observaciones.

REFERENCIAS

1. Fewtrell L, Kaufmann R, Prüss-Üstün A. Lead: assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Geneva: World Health Organization 2003. (WHO Environmental Burden of Disease Series, No. 2).
2. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009.
3. Caravanos J, Dowling R, Téllez-Rojo MM y col. Niveles de plomo en sangre en México. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. *Ann Global Health* 2014;80:1-11.

4. Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet JP, et al. Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. The Cadmibel Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:151-156.
5. Kim R, Rotnitzky A, Sparrow D, Weiss ST, et al. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. *JAMA* 1996;275:1177-1781.
6. Lin JL, Tan DT, Hsu KH, Yu CC. Environmental lead exposure and progressive renal insufficiency. *Arch Intern Med* 2001;161:264-271.
7. Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH, Yu CC. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *New Engl J Med* 2003;348:277-286.
8. Lin-Tan DT, Lin JL, Yen TH, Chen KH, Huang YL. Long-term outcome of repeated lead chelation therapy in progressive non-diabetic chronic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2924-2931.
9. Menke A, Muntner P, Batuman V, et al. Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. *Circulation* 2006;114:1388-1394.
10. Huang WH, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Environmental lead exposure accelerates progressive diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *Biomed Res Int* 2013;2013: 742545.
11. Soderland P, Loverkar S, Weiner DE, et al. Chronic kidney disease which is associated with environmental toxins and exposures. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:254-264.
12. Lin JL, et al. Lead and mortality in patients on MHD. *Am J Med* 2011;124:350-358.
13. M SP, Rajan PM, Santhi S, Jothimalar. Blood lead in end-stage renal disease (ESRD) patients who were on maintenance haemodialysis. *J Clin Diagn Res* 2012;6:1633-1635.
14. Krachler M, Wirnsberger GH. Long-term changes of plasma trace element concentrations in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2000;18:138-143.
15. Colleoni N, Arrigo G, Gandini E, Corigliano C, D'Amico G. Blood lead in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1993;13:198-202.
16. Kessler M, Durand PY, Huu TC, et al. Mobilization of lead from bone in end-stage renal failure patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2731-2733.
17. Lin JL, Lin-Tan DT, Yen TH, et al. Blood lead levels, malnutrition, inflammation, and mortality in patients with diabetes treated by long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008;51:107-115.
18. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, et al. Blood lead levels association with 18-month all-cause mortality in patients with chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1627-1633.
19. Lin JL, Lin-Tan DT, Yen TH, Hsu CW, et al. Blood lead levels, malnutrition, inflammation, and mortality in patients with diabetes treated by long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008;51(1):107-115.
20. Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2009;7:25 doi:10.1186/1741-7015-7-25.
21. Weaver VM, Fadrowski JJ, Jaar BG. Global dimensions of chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu): a modern era environmental and/or occupational nephropathy? *BMC Nephrology* 2015;16:145.
22. Gerhardsson L, Lundström NG, Nordberg G, Wall S. Mortality and lead exposure: a retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br J Ind Med* 1986;43:707-712.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Relación entre alteración de glucosa en ayuno y concentraciones de fibrinógeno

Avilés-Rosas G¹, Dávila-Sosa D¹, Rubio-Guerra AF², Elizalde-Barrera CI², Huerta-Ramírez S²

Resumen

ANTECEDENTES: la diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia como resultado de los defectos en la secreción, acción de la insulina o ambas. Se han descrito estados prediabéticos, como la intolerancia a la glucosa, por lo que la intervención temprana en esta afección disminuiría la repercusión que genera en población mexicana.

OBJETIVO: evaluar la posible diferencia de las concentraciones de fibrinógeno en los pacientes que están en estado prediabético, al compararlos con un grupo control y un grupo de pacientes con diabetes mellitus 2.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional, comparativo, transversal y prolectivo, en el que se incluyeron 48 pacientes, distribuidos en tres grupos, según las concentraciones de glucemia en ayuno (diabéticos, intolerancia a la glucosa en ayuno y pacientes sanos), con 16 pacientes por grupo. Se determinaron las concentraciones de fibrinógeno (sérico) en todos los grupos y se comparó la diferencia entre los tres grupos.

RESULTADOS: de los 48 pacientes, 58% eran mujeres; la distribución homogénea de grupos se determinó por ANOVA, con diferencia significativa en las concentraciones de glucemia (precepto básico para este estudio). Se obtuvo $p=0.331$ al comparar con la prueba de Kruskal-Wallis los grupos según las concentraciones de fibrinógeno sérico. Se realizó correlación de Spearman para evaluar la correlación entre las variables, encontrando correlación inversa con valor de $r=-0.225$ y un valor de $p=0.402$. No se reportó diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones séricas de fibrinógeno entre los tres grupos. En el grupo de disglucemia no se detectó correlación estadísticamente significativa entre la concentración de fibrinógeno y la de glucosa.

CONCLUSIONES: no se detectó diferencia estadísticamente significativa respecto a la concentración de fibrinógeno entre los tres grupos; aunque las concentraciones de fibrinógeno más elevadas se observaron en el grupo de pacientes diabéticos. De acuerdo con nuestros resultados, no hay relación entre las concentraciones de fibrinógeno sérico y alteración de glucosa en ayuno.

PALABRAS CLAVE: disglucemia, fibrinógeno, diabetes mellitus.

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Recibido: 23 de febrero 2016

Aceptado: mayo 2016

Correspondencia

Dr. Gustavo Avilés Rosas
arg_107@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Avilés-Rosas G, Dávila-Sosa D, Rubio-Guerra AF, Elizalde-Barrera CI, Huerta-Ramírez S. Relación entre alteración de glucosa en ayuno y concentraciones de fibrinógeno. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):515-526.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):515-526.

Relationship between impaired fasting glucose and fibrinogen levels.

Avilés-Rosas G¹, Dávila-Sosa D¹, Rubio-Guerra AF², Elizalde-Barrera CI², Huerta-Ramírez S²

Abstract

BACKGROUND: Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in secretion or insulin action. States pre-diabetic as glucose intolerance are described, so early intervention of this disease could lessen the impact it has on the Mexican population.

OBJECTIVE: To evaluate the possible difference in fibrinogen levels in patients who are in a prediabetic condition, compared to control group of patients with type 2 diabetes mellitus group.

MATERIAL AND METHOD: An observational, comparative, cross-sectional and prolective study was done. A total of 48 patients, divided into three groups according to the levels of fasting blood glucose (diabetes, impaired fasting glucose, and healthy patients), each with a total of 16 patients per group were assigned. Fibrinogen levels (serum) were determined in all groups and the difference was compared among three groups.

RESULTS: Of the 48 patients, 58% were female; the homogeneous distribution of groups was determined by ANOVA with a significant difference in blood glucose levels (basic precept for this study); $p=0.331$ was obtained by comparing means Kruskal-Wallis the groups according to serum fibrinogen. Spearman correlation was performed to evaluate the correlation between the variables, finding an inverse correlation with a value of $r=-.225$ and $p=.402$, with no statistically significant difference in serum fibrinogen levels among the three groups. In the group of dysglycemia not statistically significant correlation was detected between fibrinogen level and glucose level.

CONCLUSIONS: No statistically significant difference was found about the level of fibrinogen among the three groups; although higher fibrinogen levels were observed in the group of patients diagnosed as diabetic. According to our results there is not relationship between serum fibrinogen and impaired fasting glucose.

KEYWORDS: dysglycemia; fibrinogen; diabetes mellitus

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticoman, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Gustavo Avilés Rosas
arg_107@hotmail.com

ANTECEDENTES

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizadas por hiperglucemia como

resultado de defectos en la secreción, acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada a largo plazo con daño y disfunción en diferentes órganos.¹ Esta



enfermedad representa un grave problema de salud pública; en 2012, la Organización Mundial de la Salud reportó un total de 347 millones de personas con diabetes en el mundo, mientras que la Federación Internacional de Diabetes dio a conocer un total de 371 millones de personas y calculó un incremento para 2030 de 552 millones, con predominio en países de ingresos bajos y medios, en los que esta enfermedad genera costos excesivos y morbilidad y mortalidad altas. En 2004, la Organización Mundial de la Salud calculó que se registraron 3.4 millones de muertes asociadas con este padecimiento, de las que casi la mitad correspondió a personas menores de 70 años; se prevé que los fallecimientos se dupliquen entre 2005 y 2030. La Federación Internacional de Diabetes estimó un gasto sanitario de 471,000 millones de dólares en 2012.² México ocupa el sexto lugar en todo el mundo en número de personas con diabetes; según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, en nuestro país la diabetes se encontraba entre las primeras causas de muerte; para ese año, 6.4 millones de personas refirieron ser diagnosticadas con diabetes, el entonces Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí fueron los estados con las prevalencias más altas. Para nuestro país, la atención de esta enfermedad y sus complicaciones representa un gasto de 3,430 millones de dólares al año.²

Además, la diabetes mal controlada reduce la expectativa de vida en 10 a 12 años porque incrementa el número de eventos cardiovasculares de 2 a 5 veces y duplica el riesgo de accidente cerebrovascular. Se ha demostrado, en el seguimiento de Framingham, que el paciente diabético tiene el doble de riesgo de morir por un evento cardiovascular vs el no diabético.³ Asimismo, es imposible olvidar las diversas complicaciones derivadas de esta enfermedad (neuropatía periférica, retinopatía e insuficiencia renal) y los enormes problemas que representa cada una.

La diabetes mellitus tipo 2 representa 90% de los casos de diabetes en todo el mundo, por lo que es importante entender los mecanismos patogénicos de la enfermedad,² que permitan implementar mejores tratamientos y mejores formas de prevención. En la actualidad está claro que la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, pues está reconocida como característica integral del llamado síndrome metabólico y los estudios han demostrado que es el mejor predictor de si un individuo será diabético.^{4,5} Aunque su origen no está totalmente esclarecido, parece claro que los cambios en el estilo de vida, con escaso ejercicio físico y acceso constante a alimentos de bajo valor nutricional, pero altos en calorías, especialmente en los países industrializados y en los de economía emergente, junto con factores genéticos, son los responsables.

La obesidad se considera factor de riesgo de resistencia a la insulina. El aumento del tejido adiposo está relacionado con incremento de la producción de citocinas proinflamatorias que, junto con los ácidos grasos, parecen ser los responsables de la resistencia a la insulina.⁶ Aunque las asociaciones relativas a la inflamación, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad se remontan a finales de los decenios de 1950 y 1960, cuando se identificaron incrementos en las concentraciones de fibrinógeno y otros reactantes de fase aguda, hace poco estudios epidemiológicos adicionales confirmaron y ampliaron estas primeras conclusiones.

La evolución en el conocimiento de los componentes inmunológicos en la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 puede proporcionar nuevas oportunidades en la prescripción de antiinflamatorios como estrategia para corregir las consecuencias metabólicas del exceso de adiposidad.^{7,8}

En 2003, el Informe del Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes redujo el punto de corte para definir IFG de 110 mg/dL (6.1 mmol/L) a 100 mg/dL (5.6 mmol/L) y recomendó el uso de la A1C (hemoglobina glucosilada) para el diagnóstico de la diabetes en su informe de 2009.¹ Finalmente quedaron las siguientes categorías de riesgo alto de diabetes o prediabetes:⁹ glucemia alterada en ayuno o intolerancia en ayuno a la glucosa (IGA) = glucemia en ayunas entre 100 y 125; tolerancia a la glucosa alterada o intolerancia a la glucosa (IG) = glucemia dos horas poscarga de glucosa (75 g) de 140 a 199; HbA1C = de 5.7 a 6.4%.

A estos valores alterados de glucosa también se les conoce como disglucemias e identifican a sujetos con riesgo cardiovascular incrementado y se asocian con otros factores dismetabólicos, como hipertensión, dislipidemia, obesidad androide y alteraciones de la coagulación.¹⁰

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países industrializados y su incidencia va en aumento en los países en desarrollo. Se estima que para 2020, en todo el mundo, el evento vascular cerebral será la primera causa de mortalidad al superar las causas infecciosas.¹¹ Muchos estudios han documentado que la hiperglucemia es común en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo y en pacientes con y sin diagnóstico establecido de diabetes mellitus; condición que se asocia con peor evolución, aumento gradual del riesgo de mortalidad y de complicaciones en todo el espectro de las concentraciones de glucosa.¹² El estudio observacional más relevante es el *Cooperative Cardiovascular Project*, que mostró relación casi lineal entre las concentraciones de glucosa al ingreso y el riesgo de mortalidad a los 30 días y a un año en 141,680 pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio;¹³ esta relación resultó mucho más evidente en los pacientes sin

diagnóstico previo de diabetes.¹⁴ En el trabajo de Cabrerizo García y colaboradores se comprueba, una vez más, esta relación: en una serie de pacientes con síndrome coronario agudo, la hiperglucemia al ingreso se asoció con mayor mortalidad.^{12,15} Otras evidencias que vinculan a la hiperglucemia con enfermedad cardiovascular se obtuvieron del estudio UKPDS (estudio prospectivo acerca de la diabetes en el Reino Unido, subestudio 35), que demuestra que por cada 1% de descenso de la HbA1c, el riesgo relativo de infarto agudo de miocardio disminuye 14%; el de microangiopatía, 37% y 43% en el caso de amputaciones. El estudio DIGAMI 1 (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) demostró que en los pacientes con infarto agudo de miocardio tratados intensivamente con bomba de infusión e insulino terapia, el riesgo relativo de muerte posinfarto se redujo a 28%, comparado con los pacientes que reciben tratamiento convencional. Entre los estudios epidemiológicos pueden mencionarse: *Honolulu Heart Study*, *Decode Study*, *Funagata Diabetes Study*, *Whitehall, Paris y Helsinki Study*. Todos demuestran la mayor correlación de las glucemias posprandiales, aun dentro del intervalo no diabético (intolerantes), y los eventos cardiovasculares fatales y no fatales.³

Diversos estudios transversales publicados recientemente apoyan la hipótesis de que la inflamación crónica subclínica puede estar asociada con la resistencia a la insulina y preceder a la manifestación clínica de la diabetes tipo 2¹⁶ y de la enfermedad aterosclerótica, que es la gran responsable de la aparición y expresión clínica del evento vascular cerebral. La resistencia a la insulina se define como disminución a la respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la insulina; es un factor de riesgo mayor de diabetes, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico, por lo que si identificamos la existencia de marcadores inflamatorios podemos deducir la resistencia a la insulina.^{5,17}



Dos mecanismos podrían estar implicados en la patogénesis de la inflamación. En primer lugar, la glucosa y la ingesta de macronutrientes causan estrés oxidativo y cambios inflamatorios. La sobrealimentación crónica (obesidad) puede ser un estado proinflamatorio con estrés oxidativo; en segundo lugar, el aumento de las concentraciones de TNF- α e IL-6, asociadas con la obesidad y la diabetes tipo 2, podría interferir con la acción de la insulina, por la supresión en la traducción de la señal de la insulina. Esto podría interferir con el efecto antiinflamatorio de la insulina, que a su vez podría promover la inflamación.¹⁸

El desarrollo del concepto de que la diabetes tipo 2 es una condición inflamatoria es un enfoque interesante y novedoso en la comprensión de esta afección. Comenzó con una publicación por Hotamisligil y su grupo, en 1993, en la que demostró que los adipocitos expresaban constitutivamente la citocina proinflamatoria factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y que su expresión en los adipocitos de animales obesos (ratones y ratas) estaba marcadamente aumentada.¹⁹ Datos posteriores mostraron que en el ser humano, el tejido adiposo también expresa TNF- α y que su expresión disminuye cuando se pierde peso.²⁰ Observaciones similares se realizaron con respecto a las concentraciones plasmáticas de TNF- α en sujetos obesos y su disminución después de la pérdida de peso.²¹ Además, se ha observado una correlación significativa entre el índice de masa corporal y las concentraciones plasmáticas de TNF- α y sus receptores en pacientes obesos.^{18,22}

Los trabajos que se realizaron confirman que la obesidad es un estado de inflamación crónica, con aumento en las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva, interleucina 6 (IL-6) y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). Crook y colaboradores y Pickup y su grupo propusieron por primera vez que la diabetes tipo 2 también es una condición inflamatoria

que se caracteriza por concentraciones elevadas de reactantes de fase aguda en el plasma: ácido siálico y citocinas proinflamatorias, como la IL-6; esta información se ha confirmado en varios estudios.^{18,23-27} Varios de estos estudios confirmaron que la inflamación crónica predice el riesgo de diabetes tipo 2. El primero de estos estudios, realizado por Schmidt y colaboradores, mostró que la existencia de mediadores inflamatorios predijo la futura aparición de diabetes tipo 2 en adultos^{18,28} y formó parte del estudio el Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades (ARIC), que demostró que las concentraciones plasmáticas elevadas de ácido siálico, proteína orosomucoide, IL-6 y proteína C reactiva predicen el riesgo de diabetes tipo 2.^{18,29}

La inflamación en general tiene como base TNF- α , IL-6, PAI-1 y proteína C reactiva; estos índices, así como el conteo total de leucocitos y la concentración de fibrinógeno en plasma, proporcionan mayor riesgo en hombres blancos no fumadores de padecer diabetes tipo 2. Existen al menos otros tres estudios prospectivos que confirman el hecho de que el aumento en los índices inflamatorios predice diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina.^{18,30-34} Otra posible razón por la que la obesidad y la diabetes tipo 2 están asociadas con la inflamación es que el estado de resistencia a la insulina promueve ésta, debido a que la insulina ejerce un efecto antiinflamatorio a nivel celular y molecular *in vitro* e *in vivo*, por lo que la interrupción en la transducción de la señal de la insulina impediría el efecto antiinflamatorio ejercido por la insulina.¹⁸

Una implicación importante en la relación entre inflamación, obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 es que la aterosclerosis, que es responsable de la principal causa de muerte (infarto agudo de miocardio) en esta población de pacientes, es en sí misma un proceso inflamatorio. La activación de los mecanismos proinflamatorios y la acumulación de mono-

citos y macrófagos en la íntima (además de la infiltración de lípidos) son características de la aterosclerosis. El aumento en la concentración plasmática de mediadores de la inflamación, como la proteína C reactiva y la IL-6, aumentan el riesgo de complicaciones ateroscleróticas, como el infarto agudo de miocardio. De esta manera la inflamación subyace en la resistencia a la insulina y en la aterosclerosis. Un mecanismo que puede conectar estas características es el efecto antiinflamatorio y el potencial efecto antiaterosclerótico de la insulina, que junto con la resistencia dará lugar a un estado proinflamatorio.¹⁸

Wang y colaboradores diseñaron un estudio de cohorte basado en la comunidad, con el fin de determinar la utilidad de 10 biomarcadores como predictores de un primer evento mayor cardiovascular y de muerte. Utilizaron los datos de 3,209 participantes (94% sin enfermedades cardiovasculares prevalentes), de 1995 a 1998, del estudio *Framingham Offspring Study* para evaluar el valor pronóstico de 10 biomarcadores: proteína C reactiva, péptido natriurético tipo B, péptido natriurético pro-atrial N-terminal, aldosterona sérica, renina plasmática, fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, dímero D, homocisteína y relación albúmina-creatinina.^{35,36}

Durante más de 10 años de seguimiento (promedio 7.4 años), 6% de los participantes murieron y 6% de ellos, sin enfermedades cardiovasculares previamente diagnosticadas, tuvieron un primer evento cardiovascular adverso mayor (infarto agudo de miocardio fatal y no fatal, insuficiencia coronaria –angina estable–, insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares). De manera colectiva, los 10 biomarcadores mostraron asociaciones con mortalidad y con eventos cardiovasculares; de manera individual, cinco biomarcadores (péptido natriurético cerebral, proteína C reactiva, relación albúmina-creatinina

urinaria, homocisteína y renina plasmática) tuvieron contribución significativa en el modelo de regresión multivariado para la predicción de muerte; solamente dos de éstos (péptido natriurético cerebral y relación albúmina-creatinina urinaria) tuvieron contribuciones significativas para predecir eventos adversos cardiovasculares. Al incluir estos cinco biomarcadores “más predictivos” en modelos que han incorporado factores de riesgo convencionales, sólo agregaron un valor pronóstico marginal.^{35,36}

El fibrinógeno es otro de los biomarcadores importantes de obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes. Un metanálisis de seis estudios epidemiológicos, 39 prospectivos con muestras representativas de población general, concluyó que el fibrinógeno plasmático era un factor de riesgo cardiovascular independiente y que se asociaba con infarto agudo de miocardio o accidente vascular cerebral. El fibrinógeno se asoció, además, con factores de riesgo, como diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia, con evidencia preliminar que sugiere que la reducción de las concentraciones de fibrinógeno en pacientes con concentraciones elevadas y enfermedad coronaria puede ser beneficiosa.^{37,38}

En otro metanálisis que incluyó 22 estudios, las concentraciones elevadas de fibrinógeno en plasma se asociaron con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes en riesgo y saludables.³⁹ El fibrinógeno se asocia con otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardiovascular (tabaquismo, edad, obesidad, hipertensión y diabetes) y la elevación de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno puede ser el mecanismo por el que estos factores ejercen su efecto.³⁸ Es de interés que la elevación en las concentraciones de fibrinógeno tiene valor predictivo en la aparición de obesidad.^{18,30}

En otro de los estudios en los que se estudió el fibrinógeno como predictor de enfermedad car-



diovascular se analizaron los datos de 246,669 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, de 52 estudios de cohorte prospectivos. Se estudiaron las causas específicas de muerte y los eventos vasculares durante el seguimiento, se incluyeron sólo estudios que valoraron proteína C reactiva, fibrinógeno o ambos y los factores de riesgo convencionales. Se encontró que en personas en riesgo intermedio y sin enfermedad cardiovascular conocida, la disminución de las concentraciones de proteína C reactiva y del fibrinógeno ayudan a prevenir eventos cardiovasculares.⁴⁰

Uno de los artículos de investigación más representativos en este sentido se realizó en el Estudio de Resistencia a la Insulina y Aterosclerosis (IRAS, *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*), por investigadores de la Universidad de San Antonio, en Texas, en cooperación con la Universidad de Vermont (Burlington) y la Escuela Universitaria de Medicina, de Wake Forest, en Carolina del Norte. Este estudio incluyó 1,088 pacientes sin enfermedad coronaria, con edades comprendidas entre 40 y 69 años y evaluó la relación entre marcadores de resistencia a la insulina e indicadores de inflamación: proteína C reactiva, recuento de leucocitos y fibrinógeno. Del total de pacientes, 33% tenía intolerancia a los hidratos de carbono en el momento de ser incluidos en el estudio. Al usar la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa con muestreo frecuente para determinar el índice de sensibilidad a la insulina, al igual que inmunoensayos ultrasensibles para medir la proteína C reactiva, los investigadores encontraron correlación positiva entre las concentraciones de los tres marcadores de inflamación y las mediciones del contenido total corporal de grasa, concentraciones de insulina y de proinsulina, así como correlación negativa con el índice de sensibilidad a la insulina. Los datos del estudio IRAS mostraron a nivel epidemiológico la manera en que la inflamación crónica es parte del síndrome de resistencia a la insulina.^{41,42}

El fibrinógeno es una glucoproteína soluble que se encuentra en el plasma. Es sintetizado principalmente en el hígado y tiene una vida media de 100 horas; como factor de coagulación, el fibrinógeno es un precursor de la fibrina; además, participa en procesos de inflamación, aterogénesis y trombogénesis; también es un reactante de fase aguda. Las concentraciones elevadas de fibrinógeno en plasma parecen asociarse con mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares porque podrían promover estados protrombóticos o de hipercoagulación que podrían ser modificables a través de cambios en el estilo de vida.³⁸

La relación entre hiperfibrinogenemia, aterosclerosis y trombosis es compleja. El fibrinógeno está influido por diversos factores (aumenta con la edad, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes, menopausia, insulina, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad [LDLc] y recuento de leucocitos, y disminuye con el consumo moderado de alcohol, actividad física, concentraciones de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc] y terapia de reemplazo hormonal).³⁸

El objetivo de este estudio es evaluar la posible diferencia de las concentraciones de fibrinógeno en pacientes que están en un estado prediabético, comparados con un grupo control y un grupo de pacientes con diabetes mellitus 2.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, comparativo, transversal y prolectivo, en el que se contemplaron 48 pacientes de la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán de la Ciudad de México, de los que se obtuvieron variables como fibrinógeno, peso, talla, índice de masa corporal, colesterol total, triglicéridos y presión arterial. Los pacientes se distribuyeron en tres grupos, de acuerdo con las concentraciones de glucemia en ayuno

(diabéticos, intolerancia a la glucosa en ayuno y pacientes sanos), con 16 pacientes por grupo. Se determinaron las concentraciones de fibrinógeno sérico en todos los grupos y se comparó la diferencia entre ellos. El estudio se realizó con base en las normas bioéticas de la declaración de Helsinki y se mandó a revisión por el comité de Ética de la institución.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, atendidos en el Hospital General Ticomán con concentraciones de glucosa mayores de 100 mg/dL y menores de 125 mg/dL, así como pacientes atendidos en la misma institución, con concentraciones de glucosa menores de 100 mg/dL y pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2. Los criterios de no inclusión fueron: pacientes menores de 18 años, pacientes con diagnóstico, tratamiento o ambos de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, dislipidemia y pacientes con tratamiento a base de hormonales orales. Los criterios de eliminación fueron: no tener expediente clínico completo, según la NOM-004-SSA3-2012, y no contar con valores de fibrinógeno o de glucosa en el expediente clínico.

Análisis estadístico

La comparación entre los tres grupos se realizó con base en promedios en los que al obtener los resultados se determinarán mediante ANOVA; para comparación de medias, se utilizó el análisis de Kruskal-Wallis y para las variables disglucemia y fibrinógeno se utilizó correlación de Spearman. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 20.

Cálculo de la muestra

Se utilizó la siguiente fórmula para el cálculo en comparación de medias:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2}{d^2}$$

n son los individuos necesarios para cada una de las muestras.

Z_{α} es el valor z correspondiente al riesgo deseado con probabilidad de error tipo I (error alfa) de 0.05.

Z_{β} es el valor z correspondiente al riesgo deseado con una potencia de la prueba 1-b o riesgo de cometer error tipo II con poder estadístico de 80%.

S^2 es la variancia de las variables cuantitativas que tiene el grupo control de referencia; ésta se toma como la desviación estándar de 75.

d es el valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos), que es de 50.

Si sustituimos la fórmula:

$$n = \frac{2(0.05 + 0.84)^2 3721^2}{60} = 16$$

Tamaño de la muestra: 16 pacientes por grupo.

RESULTADOS

Del total de pacientes, 58% eran mujeres. Se comparó la concentración de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sin alteración de glucosa en ayuno, con alteración de glucosa en ayuno y con diabetes). En el Cuadro 1 se muestra la comparación de las variables clínicas entre los grupos de pacientes; se observa que las poblaciones son homogéneas. En la Figura 1 se observa la distribución de la variable a comparar (fibrinógeno); se aprecia que tiene una distribución no normal; por ello se realizó una prueba no paramétrica, Kruskal-Wallis, en función de que



Cuadro 1. Variables clínicas entre los grupos de pacientes

Variables	Sin alteración de glucosa en ayuno, n=16 (media±DE)	Con alteración de glucosa en ayuno, n=16 (media±DE)	Con diabetes, n=16 (media±DE)	p
Edad (años)	39±19.1	50.2±20.9	56.6±9.7	0.087
Peso (kg)	71.8±21	73.6±20.3	76.6±18.9	0.637
Talla (m)	1.66±0.09*	1.62±0.07	1.57±0.06*	0.035
Índice de masa corporal	25.7±5.5*	27±6.5	31.04±7.8*	0.045
Presión arterial sistólica (mmHg)	111.8±10.1	117±15.1	116.8±10.1	0.283
Presión arterial diastólica (mmHg)	63±7.09*	68.3±8.5	69.08±5.8*	0.042
Glucosa (mg/dL)	86.2±8.07*	110.6±5.8*	176.8±36.8*	<0.0001
Colesterol (mg/dL)	178±50.7	172.5±28.9	196.3±66.1	0.365
Triglicéridos (mg/dL)	109.1±41.4	128.6±84.2	162.6±86.7	0.073
HDL (mg/dL)	55.2±17	45.6±19.3	45.2±15.8	0.230

* Diferencia estadísticamente significativa.

se trató de tres grupos independientes. Se realizó la comparación de medias de la concentración de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sin alteración de glucosa en ayuno vs con alteración de glucosa en ayuno vs con diabetes) utilizando la prueba Kruskal-Wallis (Cuadro 2 y Figuras 2 y 3).

Entre los objetivos del estudio se determinó la correlación entre las concentraciones séricas de fibrinógeno y las de glucosa en el grupo de pacientes con alteración de glucosa en ayuno. Debido a que la variable glucosa tuvo distribución no normal (Figura 3) se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la correlación entre las variables (Cuadro 3). Se encontró correlación inversa con un valor de $r=-.225$ y valor de $p=.402$; también se calculó el coeficiente de determinación (r^2) y se realizó la gráfica de la correlación, de la que se obtuvo la línea de regresión simple (Figura 4).

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tiene alta prevalencia en nuestro medio, con gran repercusión en la calidad de

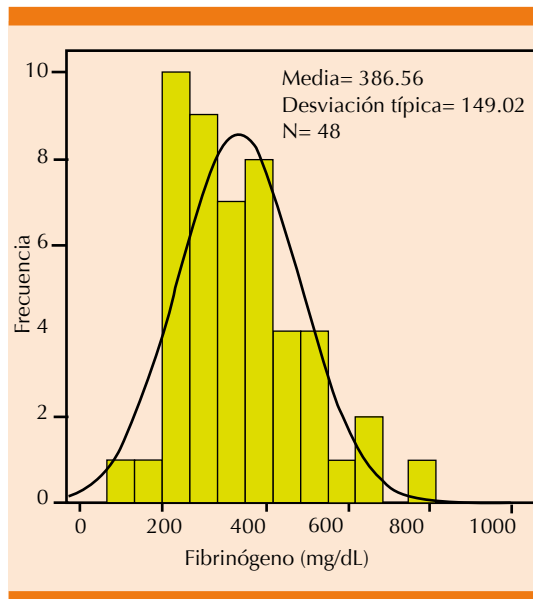


Figura 1. Distribución de la variable a comparar (fibrinógeno); se aprecia que la distribución no es normal.

vida de nuestra población, aunada a gran absorción de los gastos en salud. Los resultados de este estudio indicaron elevación en las concentraciones de fibrinógeno en población con diagnóstico de diabetes mellitus, seguido de los pacientes sanos y en

Cuadro 2. Resumen de la prueba de hipótesis

Hipótesis nula	Prueba	Significación	Decisión
La distribución de fibrinógeno en mg/dL es la misma en las categorías de los grupos de pacientes	Prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes	0.331	Retener la hipótesis nula

Se muestran las significaciones asintóticas. El grado de significación es de 0.05.

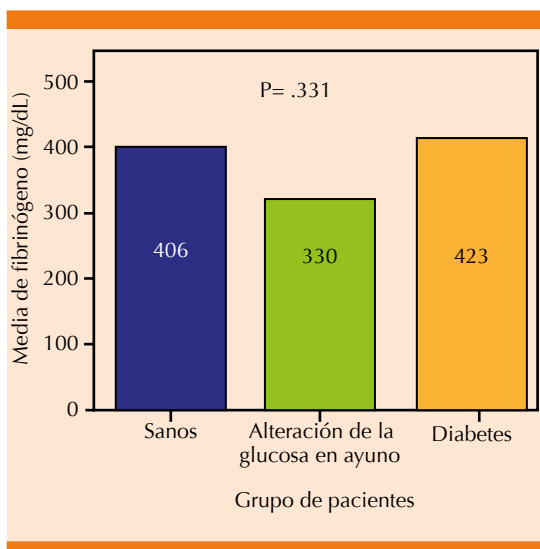


Figura 2. Comparación de medias de la concentración de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sin alteración de glucosa en ayuno vs con alteración de glucosa en ayuno vs con diabetes), utilizando la prueba Kruskal-Wallis.

tercer lugar, sujetos con disglucemia; todo esto sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa.

Este estudio contrasta con otros trabajos, en los que se encontró diferencia entre las concentraciones de fibrinógeno, tomado como factor de riesgo cardiovascular; sin embargo, se asoció sólo con dislipidemia⁴³ y en este estudio esa relación no se pudo demostrar. Este estudio tiene las limitaciones de ser unicéntrico, tamaño de la muestra y el diseño de tipo transversal.

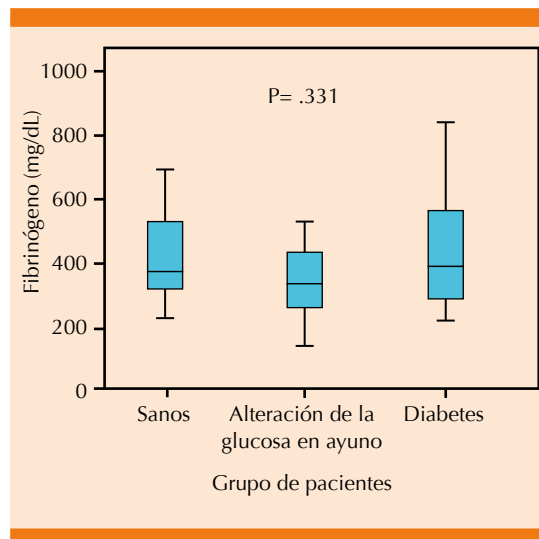


Figura 3. Correlación de las concentraciones séricas de fibrinógeno y las de glucosa en el grupo de pacientes con alteración de glucosa en ayuno. Se muestra que la variable glucosa tuvo distribución no normal.

Cuadro 3. Prueba de Spearman para evaluar la correlación entre las variables

		Fibrinógeno-disglucemia	Glucosa-disglucemia
Coeficiente de correlación de Spearman	Fibrinógeno-disglucemia	Coeficiente de correlación	1.000
		Significación (bilateral)	-.225
		n	.402
		n	16
	Glucosa-disglucemia	Coeficiente de correlación	-.225
		Significación (bilateral)	1.000
		n	.402
		n	16

CONCLUSIONES

No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.331$) en la concentración sérica de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sin alteración de glucosa en ayuno, con alteración

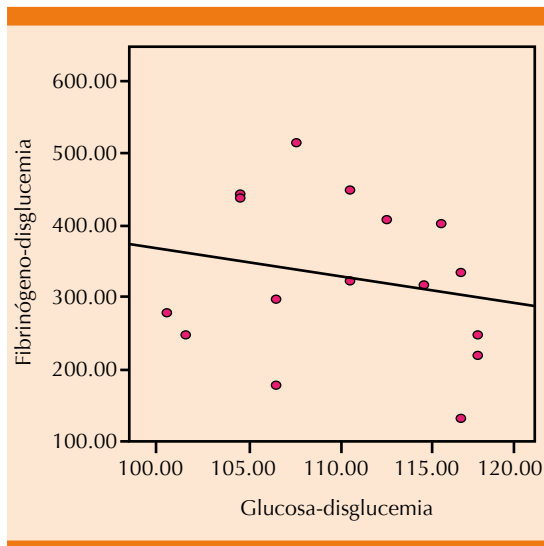


Figura 4. Gráfica de correlación entre las variables, de la que se obtuvo la línea de regresión simple.

de glucosa en ayuno y diabéticos). Cabe señalar que la concentración más alta de fibrinógeno la tuvieron los pacientes con diagnóstico de diabetes, aunque sin alcanzar significación estadística, lo que sugiere que al aumentar el tamaño de la muestra se podrá detectar esta diferencia. En el grupo de pacientes con alteración de glucosa en ayuno no se detectó correlación estadísticamente significativa entre la concentración de fibrinógeno y la de glucosa ($r=-0.225$, $p=0.402$). No parece existir, al menos en nuestros resultados, relación entre la elevación de la glucosa y la concentración sérica de fibrinógeno en el contexto del paciente sin diagnóstico de diabetes mellitus. Entre las limitaciones de nuestro estudio están el tamaño de la muestra (48 pacientes), que se realizó en una sola unidad hospitalaria, y el diseño, que fue de tipo transversal. Se deben diseñar nuevos estudios con mayor tamaño de muestra, idealmente multicéntricos y con diseño diferente, para determinar con mayor precisión la posible relación entre la resistencia a la insulina y las concentraciones de glucosa en pacientes no diabéticos con la concentración de fibrinógeno,

con el objetivo de establecer estrategias que permitan la prevención y control de la diabetes mellitus.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:67-74.
2. Federación Mexicana de Diabetes, A.C. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. [sede web]. México: Federación Mexicana de Diabetes, A.C. [acceso el 15 de febrero de 2014]. Disponible en: www.fmdiabetes.org.
3. Waitman J. Prevención del riesgo cardiovascular en las disglucemias. *Rev Soc Arg Diabet* 2008;42:262-264.
4. Perseghin G, Petersen K, Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int J Obes* 2003;27:6-11.
5. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-1830.
6. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinol Nutr* 2011;58:360-369.
7. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-1801.
8. Morales Villegas E. Síndrome X vs síndrome metabólico: entendiendo sus coincidencias y sus diferencias hacia una "nueva cardiología". *Arch Cardiol Mex* 2006;76:173-188.
9. Recomendaciones para la práctica clínica sobre diabetes. *Am Diabet Assoc* 2013;2013:1-25.
10. Comisión de Diabetes. *Rev Arg Cardiol* 2001;69:1-10.
11. Toros HX, Castellanos R, Fernández-Britto JE. Fibrinógeno y riesgo trombótico cardiovascular: algunas reflexiones. *Rev Cubana Invest Biomed* 2005;24:1-17.
12. López de Sá E. La hiperglucemia en el síndrome coronario agudo: ¿objetivo terapéutico o espectador que confiere un mayor riesgo? *Rev Clin Esp* 2011;211:298-300.
13. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, 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.
14. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, Freitas M, Providencia LA. Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:155-159.
15. Cabrerizo-García JL, Gimeno-Orna J, Zalba-Etayo B, Pérez-Calvo JI. La hiperglucemia como factor de mal pronóstico en el síndrome coronario agudo. *Rev Clin Esp* 2011;211:275-282.
16. The European Society of Cardiology. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J* 2002;23:831-834.

17. González CA y col. Inflamación y resistencia a la insulina: Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Rev Mex Cardiol* 2006;17:71-82.
18. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunology* 2014;25:4-7.
19. Hotamisligil GS, et al. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
20. Kern PA, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-2119.
21. Dandona P, et al. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2907-2910.
22. Mantzoros CS, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3408-3413.
23. Yudkin JS, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-978.
24. Mohamed-Ali V, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-4200.
25. Lundgren CH, et al. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93:106-110.
26. Crook MA, et al. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care* 1993;16:57-60.
27. Pickup JC, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-1292.
28. Schmidt MI, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (atherosclerosis risk in communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-1652.
29. Duncan BB, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799-1805.
30. Duncan BB, et al. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults—the ARIC study. *Atherosclerosis risk in communities*. *Obes Res* 2000;8:279-286.
31. Pradhan AD, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-334.
32. Barzilay JI, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the cardiovascular health study. *Diabetes* 2001;50:2384-2389.
33. Han TS, et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* 2002;25:2016-2021.
34. Pradhan AD, et al. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:650-655.
35. Wang JT, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-2639.
36. Avances Médicos. Valor pronóstico de los nuevos biomarcadores para eventos cardiovasculares. [sede web]. México: Avances Médicos 2007 [acceso el 15 de febrero de 2014]. Disponible en: www.intermedicina.com
37. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.
38. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM* 2003;96:711-729.
39. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1368-1377.
40. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-1320.
41. Lastra G Guido, et al. Síndrome cardiometabólico: Inflamación, tejido adiposo, resistencia a la insulina y aterogénesis—se expande el rompecabezas. *Acta Med Colomb* 2005;30:100-111.
42. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
43. Campos G. Relación del fibrinógeno con factores de riesgo cardiovascular en hombres aparentemente sanos de Maracaibo, Venezuela. *Invest Clin* 2008;49:341-351.



Efecto del proceso inflamatorio asociado con disfunción endotelial en la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad

Luciano-González A¹, Suárez-Cuenca JA², Melchor-López A², Santiago-Córdova JL³

Resumen

ANTECEDENTES: neumonía es un término genérico que se usa para designar un proceso inflamatorio del parénquima pulmonar, que por lo general ocurre como respuesta a la proliferación incontrolada de organismos patógenos.

OBJETIVO: evaluar la asociación entre el proceso inflamatorio (disfunción endotelial), utilizando el índice tobillo-brazo, con la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad, mediante la escala de severidad de la neumonía, en un centro hospitalario de la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo, realizado en el Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México. El tamaño muestral se calculó para obtener significación alfa menor a 0.05, al comparar la asociación entre la existencia de inflamación (disfunción endotelial) en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, Grupo 1 (n=33), con neumonía no severa, y Grupo 2 (n=33), con neumonía severa. También se compararon las medias de la concentración de procalcitonina en los pacientes que tuvieron neumonía severa *versus* neumonía no severa.

RESULTADOS: el análisis estadístico en este estudio reportó significación estadística con p menor de 0.0001 al observar la asociación existente entre disfunción endotelial y severidad de la neumonía; se encontró diferencia significativa entre ambos grupos de estudio. Asimismo, el tabaquismo y el alcoholismo se reportaron como factores de riesgo.

CONCLUSIONES: existe asociación entre la disfunción endotelial medida por el índice tobillo-brazo y la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad.

PALABRAS CLAVE: neumonía adquirida en la comunidad, índice tobillo-brazo, disfunción endotelial.

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital de Traumatología Magdalena de las Salinas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 28 de febrero de 2016

Aceptado: mayo 2016

Correspondencia

Dr. Abraham Luciano González
email.abrahamcito109@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Luciano-González A, Suárez-Cuenca JA, Melchor-López A, Santiago-Córdova JL. Efecto del proceso inflamatorio asociado con disfunción endotelial en la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):527-541.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):527-541.

Impact of the inflammatory process associated with endothelial dysfunction in the severity of community-acquired pneumonia.

Luciano-González A¹, Suárez-Cuenca JA², Melchor-López A², Santiago-Córdova JL³

Abstract

BACKGROUND: Pneumonia is a generic term used to describe an inflammation of lung parenchyma that usually occurs in response to the uncontrolled proliferation of pathogenic organisms.

OBJECTIVE: To evaluate the association between the inflammatory process (endothelial dysfunction) using the ankle-brachial index, with the presence of severity of community-acquired pneumonia, using the PSI scale in a hospital in Mexico City.

MATERIAL AND METHOD: An observational, descriptive, cross-sectional and prolective study was done, which took place at the Xoco General Hospital, Mexico City. The sample size was calculated for an alpha <0.05 significance, comparing the association between the presence of inflammation (endothelial dysfunction) in patients with community-acquired pneumonia, Group 1 (n=33), with non-severe pneumonia, and Group 2 (n=33), with severe pneumonia. Mean procalcitonin levels among patients who had severe pneumonia *versus* non-severe pneumonia were also compared.

RESULTS: The statistical analysis in this study reported statistical significance with $p < 0.0001$ when observing the association between endothelial dysfunction and severity of pneumonia. Significant difference found in this study between the two groups. Smoking and alcoholism were found as factor risks.

CONCLUSIONS: There is association between endothelial dysfunction measured by the ankle brachial index and the severity of community-acquired pneumonia.

KEYWORDS: community-acquired pneumonia; ankle brachial pressure index; endothelial dysfunction

¹Residente de tercer año de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

²Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

³Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital de Traumatología Magdalena de las Salinas, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Abraham Luciano González
email.abrahamcito109@hotmail.com

ANTECEDENTES

Neumonía es un término genérico que se usa para designar un proceso inflamatorio del pa-

rénquima pulmonar, que por lo general ocurre como respuesta a la proliferación incontrolada de organismos patógenos.



La neumonía adquirida en la comunidad es responsable de aproximadamente un millón de hospitalizaciones en Estados Unidos, con un costo anual de más de cuatro mil millones de dólares; es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en la población mundial; en México se encuentra entre las 20 principales causas de enfermedad. En la neumonía adquirida en la comunidad, 80% de los pacientes no requieren hospitalización y su mortalidad es baja (1%); sin embargo, el restante 20% requiere tratamiento intrahospitalario, con mortalidad de 12%, que aumenta cuando la hospitalización es en la unidad de cuidados intensivos. La neumonía nosocomial representa 15% de todas las infecciones intrahospitalarias y esta incidencia se incrementa de 6 a 20 veces en pacientes que requieren ventilación mecánica asistida.

Clasificación, origen y factores de riesgo

Hay varias clasificaciones; sin embargo, en términos generales, esta enfermedad puede dividirse en dos grandes grupos: neumonía adquirida en la comunidad y neumonía adquirida en el hospital, también llamada nosocomial. Las neumonías adquiridas en la comunidad se subdividen en las de tipo severo, que requieren hospitalización para su tratamiento y las que no ameritan éste; asimismo, las neumonías nosocomiales se subdividen en adquiridas por ventilación mecánica o sin ella (Cuadro 1). La patogenia de la neumonía se relaciona de manera directa con la colonización orofaríngea y gástrica; el origen se ha determinado con limitaciones, pues sólo en pocos casos se conoce el agente causal (40%) y esto se logra solamente mediante extensas pruebas diagnósticas. El hecho de no conseguir aislar el agente causal se atribuye a factores, como antecedente de tratamientos con antibióticos, recolección inadecuada de la muestra, retraso en el procedimiento de la misma, así como a la existencia de microorganismos inusuales o atípicos y virus. Existen varios

Cuadro 1. Clasificación de las neumonías

1. Neumonías nosocomiales
Con ventilación mecánica
Sin ventilación mecánica
2. Neumonías adquiridas en la comunidad
De tratamiento hospitalario
En el anciano
En pacientes graves
En pacientes con SIDA
Neumonías atípicas
De tratamiento ambulatorio

trabajos internacionales extensos para determinar la causa de las neumonías; en resumen, se encontró que *Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo más frecuente (13%), seguido de *Haemophilus influenzae* (2.5%), *Mycoplasma pneumoniae* (que va de 1.5 a 22-32%), infecciones bacterianas mixtas (0.9%), *C. burnetii* (0.5%) y *Staphylococcus aureus* (0.4%). No existen diferencias significativas entre México y el resto del mundo. En nuestro país, los microorganismos más frecuentes son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. pneumoniae*. Los microorganismos atípicos se encuentran en 3 a 40% de los casos; en la actualidad hay aumento en la incidencia de estos microorganismos (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*). Se ha observado que se manifiestan con frecuencia como parte de una infección mixta y que si bien pueden encontrarse en pacientes no hospitalizados, son más comunes en los hospitalizados. Las enterobacterias afectan a 12.5% de los pacientes; la infección por virus es variable y se ha reportado incluso en 36% de los enfermos.

Neumonía severa

La neumonía adquirida en la comunidad severa es frecuente en las personas mayores. Se considera una afección separada de los demás casos menos severos de neumonía adquirida en la comunidad que también requieren hospitalización, debido al curso de la enfermedad, a la necesidad de admisión a la unidad de cuidados intensivos y a su asociación con mortalidad elevada,

incluso de 50%, lo que requiere diagnóstico y tratamiento tempranos, diferentes a los pacientes con neumonías leves o de menor severidad.

La Sociedad Americana del Tórax propuso algunos criterios para establecer severidad o para definir la neumonía adquirida en la comunidad como severa en los pacientes con esta afección y cuya sensibilidad es de 78%, especificidad de 94% y valor predictivo positivo de 75%. De acuerdo con esto, si el paciente reúne los siguientes criterios, debe considerarse su traslado a la unidad de cuidados intensivos: criterios basales o menores, evaluados en el momento de ingreso del paciente, al menos dos de los siguientes: frecuencia respiratoria mayor de 30, insuficiencia respiratoria severa ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) menor de 250; daño radiológico de más de dos lóbulos, presión sistólica menor de 90 mmHg, presión diastólica menor de 60 mmHg, nitrógeno ureico mayor de 7 mmol/L y alteración del estado mental. Criterios mayores, evaluados en la admisión o durante el curso de la enfermedad, al menos uno de los siguientes: requerimiento de ventilación mecánica; requerimiento de vasopresores por más de cuatro horas; creatinina sérica mayor de 2 mg/dL o aumento mayor de 2 mg/dL en pacientes con enfermedad renal previa; gasto urinario menor de 20 mL/h, menor de 80 mL en cuatro horas o insuficiencia renal que requiera diálisis; aumento del tamaño de los infiltrados de 50% o más durante las primeras 48 horas después de la admisión.

En general, de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización (aproximadamente 20% de todos los casos), 10% tiene neumonía severa y requiere tratamiento en la unidad de cuidados intensivos; en éstos, la mortalidad puede variar de 30 a 50%. Existen otros factores que pueden predecir un curso complicado, como la edad, existencia de enfermedades crónicas de base, la más frecuente es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en la tercera parte o la mitad de los pacientes, seguida por alcoholismo,

enfermedad cardíaca crónica y diabetes mellitus. La principal causa de admisión en la unidad de cuidados intensivos es la necesidad de ventilación mecánica, en 50 a 80% de los pacientes, choque séptico en 10 a 42% e insuficiencia renal en 30 a 42% de los casos; sin embargo, en los centros hospitalarios de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, estos últimos no son admitidos en la unidad de cuidados intensivos.

Fisiopatología

Los mecanismos de defensa en el huésped sano mantienen estériles las vías respiratorias inferiores; estos mecanismos incluyen: filtración de partículas de 2 a 10 micras del aire inspirado en las vibrisas, moco nasal, secreciones traqueobronquiales, actividades de los cilios, IgA secretora, cierre epiglótico y reflejo tusígeno. Sin embargo, las partículas de 0.5 a 2 micras pueden atravesar estas barreras y llegar hasta la región alveolar del parénquima pulmonar. También se requiere depuración de microorganismos patógenos por macrófagos pulmonares mediante fagocitosis y que estos macrófagos coadyuven a desencadenar la respuesta inflamatoria mediante citocinas (TNF, IL-1, IL-8), complemento por vía alterna y vía directa (a través de C5) u opsonización de partículas (IgG, fibronectina, IL-8 y péptidos formilmetionil de la pared bacteriana, que actúan como quimiotácticos de polimorfonucleares). Si estos mecanismos fallan, se inicia el proceso inflamatorio pulmonar.

Inflamación, disfunción endotelial y severidad de la neumonía

La inflamación puede originarse por factores endógenos (necrosis tisular o rotura ósea) o por factores exógenos, como lesiones por agentes mecánicos (corte, etc.), físicos, químicos, biológicos e inmunológicos.

La respuesta inflamatoria está formada por plasma, células circulantes, vasos sanguíneos



y constituyentes celulares y extracelulares del tejido conectivo. En las células circulantes se incluyen neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas. Las células del tejido conectivo son los mastocitos, que rodean los vasos sanguíneos y los fibroblastos; la matriz extracelular consiste en proteínas fibrosas estructurales, glicoproteínas adherentes, fibronectina, laminina, entactina, tenascina y proteoglicanos; la membrana basal es un componente especializado de la matriz extracelular que consiste en glicoproteínas adhesivas y proteoglicanos.

Además de las células directamente implicadas en la inflamación, como neutrófilos, macrófagos y linfocitos, los basófilos, mastocitos, plaquetas y células endoteliales también producen mediadores químicos; existen dos tipos: los mediadores tisulares y los mediadores plasmáticos de la inflamación.

Las moléculas y mediadores de inflamación son: IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α ; una de las moléculas que aumenta es la proteína C reactiva, que funciona como opsonina de bacterias, así como la alfa-2-macroglobulina y otras antiproteinasas, el fibrinógeno del sistema de la coagulación y el amiloide sérico A, cuya función se desconoce; la albúmina y la transferrina disminuyen. La mayor parte de estos cambios se producen por alteraciones en la síntesis de estas proteínas por los hepatocitos. La inflamación produce fiebre mediante pirógenos externos (endotoxina, generalmente), que estimulan la producción de pirógenos endógenos, como la IL-1 o el factor de necrosis tumoral. Estas citocinas actúan sobre el hipotálamo anterior, donde se encuentra el termostato central del organismo e inducen la producción de PGE₂, que provoca el aumento de la temperatura corporal.

Disfunción endotelial

Se define como el desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen

endotelial, que predispone a la inflamación, vasoconstricción e incremento de la permeabilidad vascular; además de que puede facilitar la aparición de arterioesclerosis, agregación plaquetaria y trombosis.

Se sabe que la integridad funcional del endotelio permite el fino equilibrio entre los agentes vasodilatadores y los vasoconstrictores. En condiciones normales, este equilibrio en realidad consiste en un predominio neto de los agentes vasodilatadores, anticoagulantes y antiproliferativos sobre los agentes vasoconstrictores proliferativos y procoagulantes. La respuesta de un endotelio normal ante la infusión de acetilcolina es la vasodilatación mediada fundamentalmente por óxido nítrico; pero esta respuesta puede alterarse por múltiples causas, como el hábito de fumar, debido a la alta concentración de radicales libres de oxígeno que posee el tabaco. Asimismo, la gran cantidad de LDL-oxidadas que se producen en la hipercolesterolemia aumenta la producción de la proteína caveolín-1, que inactiva la óxido nítrico sintasa endotelial, con lo que disminuye la síntesis de óxido nítrico. La diabetes mellitus produce disminución de la síntesis de óxido nítrico por aumento en la producción de dimetilarginina asimétrica. Entre otras causas, en esta enfermedad también existe disminución en la sensibilidad al óxido nítrico por las células del músculo liso vascular. En la hipertensión esencial se producen radicales libres de oxígeno, vía de las enzimas NADPH oxidasas y xantinoxidasas, y por depleción del cofactor BH₄, que llevan a la producción de O₂; en todos los casos, la producción de óxido nítrico empeora. El endotelio, envejecido o lesionado por los factores descritos, es incapaz de mantener la homeostasia vascular y ante estímulos que habitualmente provocan una franca vasodilatación, responde produciendo escasa vasodilatación o vasoconstricción paradójica.

Modificaciones de la permeabilidad vascular en la disfunción endotelial

El endotelio de las arterias es una monocapa celular conectada por uniones intercelulares que restringen el tráfico de macromoléculas entre la sangre y la pared vascular. Este proceso se realiza mediante un complejo sistema microvesicular compuesto por caveolas y un glucocálix en su superficie apical, rico en glucosaminoglicanos sulfatados que permiten la absorción selectiva de diversas macromoléculas. La pérdida paulatina de la capacidad del endotelio para controlar el tráfico de macromoléculas hacia el interior de la pared permite mayor depósito de moléculas circulantes, como fibrinógeno y lipoproteínas de baja densidad (LDL), con lo que inicia el proceso de disfunción endotelial. Las uniones más comunes entre las células epiteliales son las adherentes, que están formadas por proteínas de adhesión transmembrana pertenecientes a la familia de las caderinas. Estas proteínas se organizan en grupos en los contactos entre células y, mediante su dominio citoplasmático, se conectan con el entramado de proteínas del citoesqueleto que componen el soporte estructural del endotelio. El incremento de la permeabilidad endotelial parece vinculado con un proceso de contracción celular mediado por calcio y con una desorganización del citoesqueleto celular. Diversos estímulos protrombóticos, inflamatorios o lipídicos (como trombina, lipopolisacárido o lipoproteínas) producen cambios significativos en la permeabilidad endotelial (Figura 1).

El flujo de LDL a través del endotelio se produce a favor del gradiente de concentración mediante un proceso de transcitosis que no está mediado por el receptor, y potenciado por ciertos factores de riesgo, como la hipercolesterolemia (que aumenta el gradiente de concentración) o la hipertensión (que incrementa la permeabilidad endotelial). En modelos animales, las regiones más propensas a padecer lesiones ateroscleróticas tienen mayor permeabilidad a las LDL y

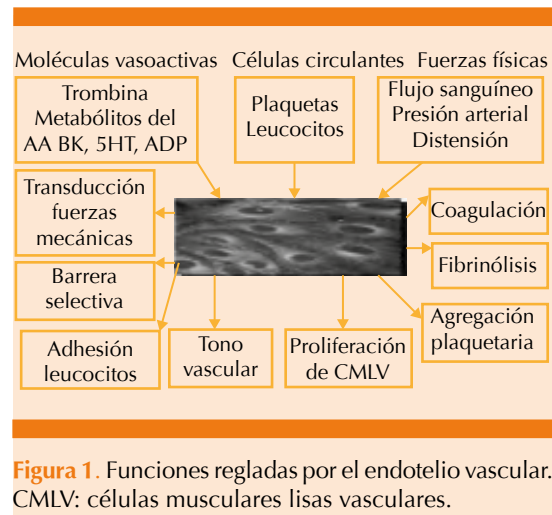


Figura 1. Funciones reguladas por el endotelio vascular. CMLV: células musculares lisas vasculares.

las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Este efecto de las lipoproteínas parece estar vinculado con la desorganización que producen en la f-actina y con la inhibición de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina, proceso que involucra la activación de la cinasa Rho/Rho. Las concentraciones aterogénicas de LDL y lipoproteínas oxidadas también regulan de manera negativa la síntesis e incrementan la degradación de proteoglicanos del heparán sulfato que compone la matriz extracelular del espacio subendotelial, a través de la inducción de la secreción endotelial de heparinasa, lo que favorece la permeabilidad vascular. Recientemente describimos por vez primera en la bibliografía científica que las LDL regulan a la baja los valores de expresión de lisil-oxidasa-endotelial, una enzima que regula la maduración de la matriz extracelular y la permeabilidad endotelial y, por tanto, favorece la transformación patológica de la matriz subendotelial.

Inflamación en la disfunción endotelial

La activación del endotelio conlleva la expresión-secreción de citocinas, como interleucina 1 (IL-1), factores de crecimiento derivados de las plaquetas, fibroblasto básico (bFGF) y factores quimiotácticos (proteína 1 quimiotáctica



para monocitos [MCP-1]) y la exposición de proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión para receptores específicos de leucocitos circulantes. En la actualidad se conocen diversas moléculas de adhesión, que se agrupan fundamentalmente en dos familias: la de las selectinas, como la E y la P, denominadas así por su similitud estructural con las lectinas, y las proteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, como las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y las moléculas 1, 2 y 3 de adhesión intercelular (ICAM- 1, 2 y 3). Las moléculas de adhesión actúan como ligandos de las integrinas existentes en las membranas de los leucocitos; en cultivos celulares se ha observado que las concentraciones aterogénicas de LDL (mayores de 160 mg/dL) incrementan la expresión de moléculas de adhesión *per se* y la inducida por citocinas e incrementan la adhesión de monocitos. El proceso de adhesión comienza con el deslizamiento de los leucocitos sobre la superficie endotelial, la posterior adhesión y, finalmente, su trans migración. La fase de rodamiento y adhesión resulta de la interacción específica entre los leucocitos y las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio. El rodamiento representa la interacción entre los leucocitos y las selectinas, con la consiguiente adhesión, en la que participan otras moléculas de adhesión de la familia de las inmunoglobulinas, como moléculas de adhesión intercelular y moléculas de adhesión vascular. Los niveles de expresión de las moléculas de adhesión en las lesiones ateroscleróticas son superiores a los de las áreas que no tienen aterosclerosis; esta sobreexpresión de moléculas de adhesión, junto con la inducción de sustancias quimioatrayentes, como MCP-1, facilita la unión y migración de los monocitos en las áreas de lesión. El endotelio activado por agentes proinflamatorios y aterogénicos (citocinas, lipoproteínas oxidadas, etc.) expresa moléculas de adhesión (CAM) que no existen en el endotelio sano, como moléculas de adhesión vascular 1 (VCAM-1), y sobreexpresa otras, como moléculas de adhesión intercelu-

lar. El dominio extracelular de las CAM puede liberarse al torrente circulatorio y parece que los valores de expresión de las CAM en la superficie celular se correlacionan con los valores de sus formas solubles. Por ello, en la actualidad se evalúa la validez de los valores de los fragmentos solubles de estas moléculas como marcadores de evolución de las lesiones ateroscleróticas y los procesos patológicos asociados, como diabetes, dislipidemias, hipertensión y reestenosis postangioplastia. Estas enfermedades producen aumento de los valores de las formas solubles de algunas de las CAM mencionadas. Se han encontrado valores elevados de las formas solubles de moléculas de adhesión intercelular y selectina P en pacientes con cardiopatía isquémica y de moléculas de adhesión intercelular 1 y moléculas de adhesión vascular en pacientes con hipertrigliceridemia, enfermedad arterioesclerótica periférica o cerebral.

En el Physicians' Health Study, el valor de moléculas de adhesión intercelular 1 en el momento de la selección de los pacientes predijo la aparición de eventos cardiovasculares a largo plazo y su correlación con otros marcadores de inflamación, como los valores de proteína C reactiva. En estudios españoles se demostró que el tratamiento con inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA (HMG-CoA) reductasa mejora la función endotelial en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota y reduce de manera significativa los valores circulantes de selectina E; por tanto, la mejoría de la respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio parece estar ligada a la disminución de la activación-daño endotelial.

Desregulación del tono vascular en la disfunción endotelial

El óxido nítrico es una de las moléculas sintetizadas por el endotelio que regula el mayor número de procesos homeostáticos locales. El óxido nítrico podría clasificarse como molécula

ateroprotectora de origen endotelial: vasodilatador, antiagregante plaquetario, inhibidor de la proliferación de las células musculares lisas, antioxidante e inhibidor de la expresión de moléculas de adhesión y de la adhesión de monocitos. A través de la alteración de la producción de óxido nítrico endotelial se perturba de manera profunda la homeostasia vascular y se potencia la aparición de lesiones ateroscleróticas. La disminución de la dilatación dependiente de óxido nítrico es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial y se ha observado en pacientes con diversos factores de riesgo, como hipercolesterolemia, diabetes o homocisteinuria.

La alteración de la dilatación dependiente del endotelio por hipercolesterolemia también puede deberse a la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico; al contrario, al disminuir los valores plasmáticos de lipoproteínas de baja densidad mediante la dieta o fármacos hipolipemiantes, se ha comprobado mejoría en la función endotelial.

La disminución de la producción de óxido nítrico por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) puede ser el resultado de la acción de éstas en diferentes ámbitos: *a*) reducción neta de la actividad de la enzima que regula la producción de óxido nítrico, la óxido nítrico sintasa endotelial, debido a la inhibición de los valores de ARN mensajero y la proteína de esta enzima, como se ha observado *in vitro* en respuesta a lipoproteínas de baja densidad oxidadas y valores aterogénicos de lipoproteínas de baja densidad nativas; *b*) aumento de la fracción de óxido nítrico sintasa endotelial, unida a caveolina 1 y, por tanto, insensible a la regulación por calcio-calmodulina; *c*) incremento en la degradación del óxido nítrico y *d*) aumento de la inhibición competitiva de la formación de óxido nítrico por un inhibidor endógeno (dimetilarginina asimétrica [ADMA]), cuyos valores se encuentran elevados en pacientes hipercolesterolémicos y

cuyo efecto puede superarse mediante la adición de L-arginina (sustrato de la reacción catalizada por óxido nítrico sintasa endotelial).

La significación *in vivo* de los diferentes efectos vinculados con menor producción de óxido nítrico se ve reforzada por la observación de menor expresión de la enzima en arterias humanas con lesiones ateroscleróticas. La utilización de las propiedades antiplaquetarias del óxido nítrico ha originado nuevas moléculas con interesantes perspectivas en el área de la protección cardiovascular global, antiisquémicas y antitrombóticas. El endotelio produce otras moléculas vasoactivas, en particular prostaciclina (PGI₂) (vasodilatador-antitrombótico) y el factor activador de plaquetas (vasoconstrictor-trombótico), que se sintetizan a partir del ácido araquidónico y ejercen efectos antagónicos. También se ha observado que la hipercolesterolemia se acompaña de aumento de los valores plasmáticos de endotelina 1 y del número de receptores de la angiotensina II. Además, con la oxidación se incrementa la capacidad de las lipoproteínas de baja densidad de inducir la producción de endotelina 1 en las células endoteliales de la aorta humana y, por tanto, se potencia un estado proconstrictor.

Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica

La disfunción endotelial coronaria suele evaluarse por métodos invasivos, como la administración de acetilcolina en la arteria coronaria, en la que se ha demostrado que produce vasoconstricción paradójica de las arterias afectadas por el ateroma. La acetilcolina fomenta la liberación de óxido nítrico en los vasos sanguíneos que disponen de un endotelio indemne, lo que conduce a vasodilatación; sin embargo, los vasos ateroscleróticos con deterioro de la función endotelial responden con vasoconstricción como consecuencia del efecto vasoconstrictor directo de la acetilcolina en el músculo liso vascular



(efecto muscarínico) en ausencia de liberación de óxido nítrico. La nitroglicerina se administra para evaluar la dilatación independiente del endotelio; los investigadores también han usado agonistas endoteliales, como sustancia P, adenosina y bradicinina; la experimentación con estos agentes ha aportado una importante perspectiva respecto a los efectos vasculares de los factores de riesgo.

Evaluación de la vasodilatación mediada por flujo en la arteria humeral

En la actualidad, la vasodilatación mediada por flujo es el método más comúnmente usado para medir la disfunción endotelial, principalmente por su sensibilidad y su carácter no invasivo. Celermajer y colaboradores la usaron por primera vez luego de un estudio fisiológico de Anderson y Mark.

Este método se basa en la liberación endotelial de óxido nítrico y otros factores relajantes derivados del endotelio, en respuesta al aumento de la fuerza de cizallamiento tangencial. En esta prueba, lo anterior se produce cuando el flujo sanguíneo del antebrazo aumenta durante la hipermia reactiva que sigue a un breve periodo de isquemia transitoria en los territorios distales. La isquemia se produce mediante un manguito neumático, colocado en el antebrazo, distalmente a la zona de visualización mediante ecografía, y es hinchado a una presión suprasistólica durante cinco minutos; al deshinchar el manguito, el aumento del flujo da lugar a una fuerza tangencial que activa la óxido nítrico sintasa endotelial para que libere óxido nítrico a través de la vía de la L-arginina. El óxido nítrico se difunde a las células de músculo liso y causa su relajación, lo que conduce a la vasodilatación; finalmente se mide la vasodilatación mediada por flujo como porcentaje de cambio del diámetro de la arteria humeral, entre la situación basal y el aumento máximo del diámetro.

Valor clínico de la determinación de la vasodilatación mediada por flujo

En condiciones estandarizadas, la vasodilatación mediada por flujo de la arteria humeral es una medida útil de la función endotelial dependiente de óxido nítrico. En individuos en apariencia sanos, puede utilizarse como marcador de la exposición a factores de riesgo cardiacos y sus efectos funcionales. Durante un periodo de seguimiento de seis años se observó que la vasodilatación mediada por flujo se correlaciona con la progresión de la enfermedad preclínica en la arteria carótida y muestra una relación más estrecha con la progresión que los factores de riesgo convencionales.

Pletismografía digital

En 1937, Alrick Hertzman desarrolló la pletismografía fotoeléctrica, que él describió como un dispositivo que aprovecha el hecho de que la absorción de la luz por un tejido transluminado varía en función de su contenido de sangre. Esto es consecuencia de la ley de Lambert-Beer, que relaciona la absorción de la luz con la densidad óptica. No está claro a qué corresponde en realidad el pulso fotopletismográfico en diferentes áreas corporales, pero el componente continuo se atribuye a la absorción de la luz por el tejido y el volumen de sangre fijo y el componente pulsátil se atribuye a los cambios del volumen sanguíneo durante el ciclo cardiaco. La fotopletismografía, una vez calibrada con determinación de la presión arterial, puede utilizarse en un dedo de la mano para obtener la vigilancia continua de la presión arterial dactilar.

Utilidad de las técnicas no invasivas de evaluación endotelial

Debido al carácter no invasivo de los métodos usados, estas técnicas pueden aplicarse en la mayoría de las personas y repetir las mediciones

para efectuar el seguimiento de los cambios reportados. Estos aspectos, junto con la elevada reproducibilidad de las determinaciones, principalmente debido al alto nivel de automatización al menos en algunos de los métodos descritos, hacen que estas técnicas sean útiles en la práctica clínica. En la actualidad, estas técnicas se usan principalmente con fines de investigación en proyectos que evalúan los mecanismos de la enfermedad en el ser humano, pero también tienen un notable potencial como variables de valoración sustitutivas y es posible que resulten útiles en la evaluación de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, así como en las pruebas centradas en la prevención de la enfermedad.

Índice tobillo-brazo

La disfunción endotelial representa la pérdida de la capacidad del endotelio de modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular; en la actualidad se considera un marcador de aterosclerosis más temprano que las estrías grasas. Se ha identificado que en el inicio y progresión de la aterosclerosis existen cambios en la reactividad vascular secundaria a la secreción inadecuada de óxido nítrico por un endotelio disfuncional; esta situación provoca cambios en el estrés de la pared y en la expresión de proteínas en la superficie endotelial que median la adhesión y activación de células inflamatorias, lo que genera daño vascular. El índice tobillo-brazo se usa para valorar la aterosclerosis en procesos inflamatorios. Se define como el cociente entre la presión sistólica maleolar y la presión sistólica en el brazo; es una exploración útil no invasiva para valorar la existencia de isquemia en los miembros inferiores. Un índice tobillo-brazo mayor de 1.4 indica calcificación (aterosclerosis) y menor de 0.9 indica estenosis y obstrucción vascular o enfermedad arterial severa.

Procedimiento

Se necesita un equipo de ecografía doppler para detectar flujo sanguíneo y un esfigmomanómetro; el manguito para medir la presión arterial es inflado proximalmente a la arteria en cuestión. Mientras se mide con el eco doppler, se infla hasta que el pulso en la arteria desaparece y entonces el manguito se desinfla lentamente. Cuando el pulso en la arteria vuelve a detectarse mediante el doppler, la presión en el manguito en ese momento es la presión sistólica de esa arteria.

El registro sistólico más alto de la arteria braquial del brazo izquierdo y derecho por lo general es considerado en la evaluación. Se miden las presiones en la arteria tibial posterior y arteria pedia de cada pie, para el cálculo del índice de ese miembro se usa el valor más alto.

$$ITB_{\text{pierna}} = \frac{P_{\text{Pierna}}}{P_{\text{Brazo}}}$$

Donde P_{Pierna} es la presión sistólica de la arteria pedia o tibial posterior.

P_{Brazo} es el valor de presión arterial más alto entre los brazos derecho e izquierdo.

Interpretación

El índice tobillo-brazo es una herramienta popular para la evaluación no invasiva de la enfermedad vascular periférica. Los estudios han mostrado que la sensibilidad (epidemiología) del índice tobillo-brazo es de 90%, con especificidad (epidemiología) de 98% para la detección de estenosis hemodinámicamente significativa (seria) mayor de 50% en las grandes arterias del miembro inferior, definida por angiografía (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Interpretación del índice tobillo-brazo

0.9-1.4	Normal
0.7-0.9	Enfermedad arterial obstructiva periférica leve
0.5-0.7	Enfermedad arterial obstructiva moderada
<0.5	Enfermedad arterial obstructiva grave
>1.4	Calcificación arterial; indica riesgo cardiovascular alto

Las manifestaciones sistémicas asociadas con un proceso inflamatorio significativo se conocen de manera colectiva como respuesta de la fase aguda y correlacionan con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, caracterizado por temperatura mayor a 38.3° o menor de 36°, leucocitosis mayor de 1,2000 o menor de 4,000, taquicardia, taquipnea, etcétera.

La relación entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción endotelial que aumentan la severidad de las enfermedades infecciosas sistémicas es probable que se manifieste en la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad. El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre el proceso inflamatorio (disfunción endotelial), al usar el índice tobillo-brazo, con la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad, mediante el índice de severidad de la neumonía.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo, realizado en 66 pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, en el Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, en el que la variable severidad de la neumonía se clasificó en neumonía adquirida en la comunidad no severa (clase I, II y III) y severa (clase IV y V), de acuerdo con el índice de severidad de la neumonía. Se evaluó la asociación entre el proceso inflamatorio con disfunción endotelial (índice tobillo-brazo mayor de 1.4) con el grado de

severidad de la neumonía adquirida en la comunidad. Después de la aceptación por el comité de ética de la institución y de que los participantes firmaron el consentimiento informado, los pacientes se dividieron con base en el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, en el que el proceso inflamatorio estaba asociado o no con la disfunción endotelial; se observó el grado de disfunción endotelial existente en dos grupos, de 33 pacientes cada uno, tomando en cuenta el índice de severidad de la neumonía, donde las clases I, II y III se consideraron no severas y las clases IV y V se consideraron severas.

Se determinó el índice tobillo-brazo por medio de esfigmomanómetro de mercurio y corroborado por ultrasonido doppler vascular; se exploraron las asociaciones entre estas variables. Los criterios de inclusión fueron: pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años de edad, que padecieron síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad; los criterios de exclusión fueron: administración previa de vasodilatadores (antihipertensivos), enfermedad arterial periférica, dislipidemia, neumonía nosocomial, condiciones previas de daño inmunológico (infección por VIH, prescripción de esteroides, inmunomoduladores, etc.) y pacientes que no quisieron participar en el estudio.

Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar y variancia); para el análisis inferencial se utilizó la prueba de χ^2 y se obtuvo la asociación mediante razón de momios; se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor o igual a 0.05. Los datos se recolectaron en una hoja de cálculo en formato Excel para su posterior importación y análisis estadístico final con el paquete estadístico SPSS edición 20.

Cálculo de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó para obtener p menor o igual a 0.05, con intervalo de confianza de 95%, con un total de 66 pacientes.

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 P(1-P)(r+1)}{(d)^2 r} = 33$$

$Z_{\alpha/2} = 1.96$ Valor z del error alfa, fijo en 0.05.

$Z_{\beta} = 0.84$ Valor z de error beta, fijo 0.20.

$$(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 = 7.849$$

$P:(P_2+RP_1)/(1+r)$ =promedio ponderado de p_2 y p_1 .

P_1 : proporción de pacientes con neumonía, sepsis severa, o ambas, que no tuvieran disfunción endotelial (en este proyecto, 0.67).

P_2 : proporción de pacientes con neumonía, sepsis severa, o ambas, que tuvieran disfunción endotelial (en este proyecto, 0.32).

r: relación entre pacientes y casos.

d: diferencia entre p_2 y p_1 .

$$n = \frac{7.84 (0.49) (1-0.49)(2)}{(0.35)^2 (1)} = \frac{3.92}{0.122} = 32.6$$

RESULTADOS

Del total de pacientes, la mayoría eran hombres, 59%. El promedio de edad de la población fue 53.3 ± 20.7 años, con índice CURB-65 promedio de 2.42 ± 1.09 . La media de días de hospitalización fue de 16.2 ± 6.7 . El resto de los parámetros bioquímicos se reporta en el Cuadro 3. La mayoría de los pacientes tenían escolaridad primaria (n=40), seguido por secundaria (n=12) [Figura

2]. La mayoría de la población tuvo tabaquismo y etilismo positivo. Del total de la población, la mayoría (23 pacientes) tuvo índice CURB-65 grado 3, seguido por grado 2 (20), grado 1 (10), grado 4 (9), grado 0 (3) y grado 5 (un paciente) [Figura 3]. Los pacientes que tuvieron neumonía severa y disfunción endotelial cursaron con índice CURB-65 mayor.

Se determinó la asociación entre disfunción endotelial y severidad de la neumonía por medio de una tabla de contingencia y calculando el valor de χ^2 , con lo que se obtuvo el valor de p, que resultó menor de 0.0001 (Cuadros 4 y 5). También se obtuvo el valor de la razón de momios y su intervalo de confianza para evaluar el riesgo que la disfunción endotelial le confiere a la severidad en la neumonía adquirida en la comunidad (Cuadro 6). Se compararon las medias del valor de procalcitonina entre el grupo de pacientes que tuvieron neumonía severa (5.1 ng/mL) vs el grupo que no la tuvo (0.9 ng/mL), mediante la prueba t de Student para muestras independientes (Cuadros 7 y 8).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio, con base en los datos numéricos y figura gráfica, así como el cuadro de contingencia, reportan que un índice tobillo-brazo elevado se asocia con disfunción endotelial en la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, en México, y en todo el mundo, aún no existe un estudio que demuestre un índice tobillo-brazo elevado, esté o no relacionado con el grado de disfunción endotelial, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Entre las limitaciones de nuestro estudio está el hecho de haberlo realizado en una sola unidad hospitalaria y de tener diseño transversal. Nuestro estudio reportó que la disfunción endotelial medida por el índice tobillo-brazo aumenta el riesgo de que la neumonía adquirida en la comunidad sea de mayor gravedad para el paciente.



Cuadro 3. Parámetros bioquímicos

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Edad	66	19	100	53.38	20.752
Índice CURB-65	66	0	5	2.42	1.096
Glucosa	66	82	350	154.33	69.370
Urea	66	19.2	272	60.236	46.0420
Bun	66	9.0	127	29.127	21.5345
Creatinina	65	0.4	4.3	1.261	0.7783
Leucocitos	66	1.9	43	18.044	6.9645
Neutrófilos	66	1.5	32.1	15.930	6.6615
Linfocitos	65	0.2	9.1	1.269	1.2204
HB	66	9.1	18.1	13.262	1.9824
HTO	66	26.6	50	39.582	5.5647
VCM	66	75.9	100	88.688	5.3595
HCM	66	23.3	45	32.583	3.6980
Plaquetas	66	55.2	673	247.697	106.5328
Procalcitonina (ng/mL)	66	0.2	15.5	2.995	4.2323
Días de hospitalización	65	7	35	16.26	6.711
n válido (según lista)	64				

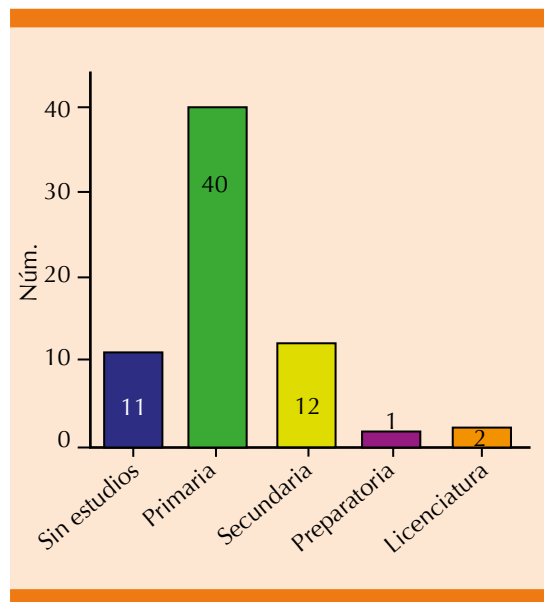


Figura 2. Escolaridad de los pacientes.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se incluyeron 66 pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la

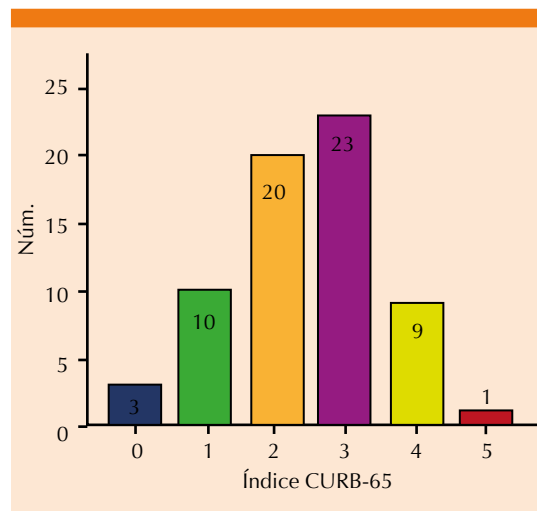


Figura 3. Índice CURB-65 de los pacientes.

comunidad; la mayoría era del género masculino. La mayoría de los pacientes tuvieron índice CURB-65 grado III (23 pacientes), seguido por grado II (20). Se encontró que los pacientes que padecieron neumonía severa cursaron con índi-

Cuadro 4. Contingencia del índice tobillo-brazo-DIC * índice de severidad de la neumonía-DIC

Recuento		Índice de severidad de la neumonía-DIC		Total
		Severo	No severo	
Índice tobillo-brazo-DIC	Disfunción endotelial	16	1	17
	Sin disfunción endotelial	17	32	49
Total		33	33	66

DIC: dicotomizado; * separa las dos variables para la asociación.

ce CURB-65 de mayor grado, en comparación con los que no tuvieron neumonía severa, y los pacientes que padecieron disfunción endotelial cursaron con índice CURB-65 de mayor grado, en comparación con los que no tuvieron esta afección. Se encontró asociación entre la disfunción endotelial medida por el índice tobillo-brazo y la severidad de la neumonía, evaluada por el índice de severidad de la neumonía, de manera estadísticamente significativa, con valor de p menor de 0.0001. Se obtuvo un valor de razón de momios de 30.1 (intervalo de confianza 95%, de 3.6 a 246.9), lo que implica

Cuadro 5. Asociación entre disfunción endotelial y severidad de la neumonía por medio del valor de χ^2

	Valor	gL	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
χ^2	17.827 ^a	1	0.000		
Corrección por continuidad ^b	15.529	1	0.000		
Razón de verosimilitudes	20.627	1	0.000		
Estadístico exacto de Fisher				0.000	0.000
Asociación lineal por lineal	17.557	1	0.000		
n de casos válidos	66				

^a significa que ninguna de las cuatro casillas de la tabla de 2x2 tiene una frecuencia mínima esperada inferior a 5.

^b significa que fue calculado sólo para una tabla de 2x2 o tabla de contingencia.

Cuadro 6. Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para ITB-DIC (disfunción endotelial-sin disfunción endotelial)	30.118	3.673	246.975
Para la cohorte PSI-DIC= severo	2.713	1.815	4.056
Para la cohorte PSI-DIC= no severo	0.090	0.013	0.610
n de casos válidos	66		

ITB-DIC: índice tobillo-brazo dicotomizado; PSI-DIC: índice de severidad de la neumonía dicotomizado.

Cuadro 7. Estadísticas de grupo

	PSI-DIC	n	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Procalcitonina ng/mL	Severo	33	5.127	5.0540	0.8798
	No severo	33	0.864	1.2116	0.2109

PSI-DIC: índice de severidad de la neumonía dicotomizado.

que padecer disfunción endotelial representa un riesgo 30 veces mayor de padecer neumonía severa, en comparación con los que no tienen disfunción endotelial. También se encontró que



Cuadro 8. Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de variancias		Prueba T para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gL	Sig. (bi-lateral)	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	95% intervalo de confianza para la diferencia		
										Inferior	Superior
Procalcitonina ng/mL	Se asumieron variancias iguales	67.936	0.000	4.713	64	0.000	4.2636	0.9047	2.4562	6.0710	
	No se asumieron variancias iguales			4.713	35.7	0.000	4.2636	0.9047	2.4282	6.0991	

los pacientes que cursan con neumonía severa evaluada por el índice de severidad de la neumonía tienen concentración de procalcitonina mayor a los que padecieron neumonía no severa, de manera estadísticamente significativa, con valor de p menor de 0.0001. Entre las perspectivas, se plantea diseñar nuevo estudios prospectivos, multicéntricos, con mayor tamaño de muestra, para determinar con más precisión la asociación entre las variables evaluadas.

BIBLIOGRAFÍA

- American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with hospital acquired ventilador associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- Falsey A. Community-acquired viral pneumonia. *Clin Geriatr Med* 2007;23(3):535-52, vi.
- Luftfiyya Mn Henley. Diagnosis and treatment of community acquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2006;73:442-450.
- Mendell LA, et al. Infectious Disease Society of American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:27-72.
- Mylotte JM. Nursing home associated pneumonia. *Clin Geriatr Med* 2007;23:553-65, vi-vii.
- Muller WA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 2002;82:521-533.
- Underhill DM, Ozinsky A. Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annu Rev Immunol* 2002;20:825-852.
- Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1397-1406.
- Licastro F, Candore G, Lio D, Porcellini E, et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing* 2012;2:8.
- Aderem A, Smith KD. A systems approach to dissecting immunity and inflammation. *Semin Immunol* 2004;16:55-67.
- de Pablo R, Monserrat J, Reyes E, Díaz D, et al. Circulating sICAM-1 and sE-Selectin as biomarker of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Eur J Intern Med* 2013;2:132-138. doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.009.
- Südhoff T, Wehmeier A, Arning M, Bauser U, et al. Increases of sICAM-1 during neutropenic pneumonia in leukemic patients. *Leukemia* 1997;11:346-351.
- Contreras F, Rivera M, Vásquez J, De la Parte MA, Velasco M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Human Hyperten* 2010;14:20-25.
- Flammer AJ, Lüscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly* 2010;140:13122.
- Badimon L, Martínez-González J, Llorente-Cortés V, RodríguezC, Padró T. Cell biology and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Mol Med* 2006;6:439-456.



Prevalencia y microbiología de neumonía nosocomial en el servicio de Medicina Interna

Garita-Alonso RM¹, Zambrano-Tobón BG²

Resumen

ANTECEDENTES: la neumonía nosocomial o intrahospitalaria es la segunda infección más frecuente, después de la infección urinaria. Su frecuencia aumenta como consecuencia de los avances tecnológicos de la medicina, del aumento de la resistencia bacteriana de los patógenos nosocomiales por prescripción y abuso de ésta de antibióticos de amplio espectro, por procedimientos invasivos necesarios, que debido al estado de salud del paciente se solicitan para su diagnóstico y tratamiento, por factores ambientales inherentes a la microbiología de cada unidad, entre otras causas.

OBJETIVO: determinar la prevalencia, factores de riesgo y microbiología de la neumonía nosocomial en pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, en la ciudad de Puebla, Puebla, México, del 1 de julio de 2014 al 30 de junio de 2015.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo y retrospectivo. La muestra quedó conformada por pacientes que cumplieron con los criterios de Johanson y estudios bacteriológicos. Para la elaboración de la base de datos y la realización de los análisis estadísticos se usó el programa Excel; con el análisis estadístico se obtuvo: 1) prevalencia, 2) valores demográficos, 3) factores principales de riesgo y estado al egreso y 4) frecuencia porcentual de los gérmenes aislados.

RESULTADOS: se identificaron 65 episodios de neumonía nosocomial (16%) del total de infecciones nosocomiales en el periodo de estudio. La tasa de incidencia acumulada fue de 2.8 por cada 100 egresos; la relación por género afectado (masculino-femenino) fue de 58-42%, respectivamente; el grupo de edad más afectado fue el de 61 a 70 años, con 40%; la mortalidad general fue de 51% y la supervivencia fue de 49%; la mortalidad por género (masculino-femenino) fue de 57.5-42.5%, respectivamente. Como factores de riesgo intrínsecos se reportaron: diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, con 35%; los factores de riesgo extrínsecos fueron: intubación endotraqueal y ventilación mecánica (68%) y nebulizaciones (65%). La microbiología predominante reportó: bacterias gramnegativas (76%), de las que se encontraron: no fermentadoras (45%) y de éstas, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* (con 45 y 34%, respectivamente); de las bacterias grampositivas se reportaron: *Staphylococcus aureus* (50%). Se identificaron también *Candida albicans* y spp (31%).

CONCLUSIONES: la tasa de neumonía nosocomial observada en nuestro estudio es similar a la reportada en otras instituciones de tercer nivel de atención en países latinoamericanos. Los factores de riesgo de la neumonía nosocomial fueron: género masculino y comorbilidad asociada; la mortalidad correspondió con el grupo de población

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Médico neumólogo.
Hospital ISSSTE, Puebla, México.

Recibido: 26 de abril 2016

Aceptado: junio 2016

Correspondencia

Dra. Rosa María Garita Alonso
romga75@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Garita-Alonso RM, Zambrano-Tobón BG. Prevalencia y microbiología de neumonía nosocomial en el servicio de Medicina Interna. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):542-550.



hospitalaria estudiada. La microbiología prevalente correspondió a bacterias gramnegativas, con predominio de las no fermentadoras, y de los grampositivos, *Staphylococcus aureus* reportó mayor incidencia. Esto se traduce en la importancia de implementar medidas de prevención en nuestra unidad hospitalaria.

PALABRAS CLAVE: infección nosocomial, neumonía nosocomial, microbiología, bacterias grampositivas y gramnegativas.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):542-550.

Prevalence and microbiology of nosocomial pneumonia in the service of Internal Medicine.

Garita-Alonso RM¹, Zambrano-Tobón BG²

Abstract

BACKGROUND: Nosocomial pneumonia is the second most common infection after urinary tract infection. Its frequency is increased as a result of technological advances in medicine, to the increase in bacterial resistance of nosocomial pathogens for use or abuse of the broad-spectrum antibiotics, to invasive procedures seeking by the patient's health status for their diagnosis and treatment, environmental factors inherent to the microbiology of each unit, as well as so many causes.

OBJECTIVE: To determine the epidemiology and microbiology in patients hospitalized in the internal medicine service who presented pneumonia nosocomial between July the 1st of 2014 to June 30th of 2015 at Regional Hospital, ISSSTE, Puebla, Mexico.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study, the sample comprised patients who fulfilled the criteria of Johanson in bacteriology studies, Excel was used for the elaboration of the database and statistical analysis through elements as: 1) prevalence, 2) demographic values, 3) main risk factors and status at discharge and 4) percentage frequency of isolated germs.

RESULTS: 65 episodes of nosocomial pneumonia were identified (16%) of the total number of infections in hospital in the study period. The rate of cumulative incidence was 2.8 per each 100 patients discharged, the gender most affected was male/female 58/41.5%, respectively; overall mortality was 51% and survival was 49%; mortality by sex male/female was 57.5/42%, respectively. Intrinsic risk factors as diabetes mellitus and cardiovascular disease with 35%, extrinsic risk mechanical ventilation and endotracheal intubation treatments (68%) and nebulization treatments (65%). The predominant microbiology was: gramnegative rods (76%) of which non-fermenting were found and these were *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* (45 and 34%, respectively); of grampositive: *Staphylococcus aureus* (50%), *Candida albicans* and spp were identified in high percentage (31%).

CONCLUSIONS: The rate of nosocomial pneumonia observed in this study is similar to that of other institutions of third level of attention in Latin American countries. Risk factors were: male gender and comorbidities; mortality corresponded to the group of studied hospital population. The prevalent microbiology corresponded to gram-negative bacteria with a predominance of non-fermenting, and among gram-positives *Staphylococcus aureus* reported the highest incidence, which involved the importance of implementing prevention measures in this hospital.

KEYWORDS: nosocomial infection; nosocomial pneumonia; microbiology, gram-positive bacteria; gram-negative bacteria

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Médico neumólogo.

Hospital ISSSTE, Puebla, México.

Correspondence

Dra. Rosa María Garita Alonso
romga75@gmail.com

ANTECEDENTES

Las infecciones nosocomiales constituyen uno de los mayores problemas de la asistencia médica hospitalaria, no sólo debido a su considerable morbilidad y mortalidad y al elevado costo económico,¹ sino también al incremento en los años de vida ajustados a discapacidad (DALYS) en la población.² Entre las complicaciones que surgen durante el ingreso hospitalario, las infecciones nosocomiales representan alrededor de 40%.³ En México, la prevalencia de las infecciones nosocomiales varía de 2 a 16% y en unidades de cuidados intensivos, incluso es de 27%. La mortalidad asociada con las infecciones nosocomiales es de 25.5%; asimismo, constituyen un indicador de la calidad de atención en los hospitales.^{4,5}

La infecciones nosocomiales aparecen como consecuencia de los avances tecnológicos de la medicina, del aumento de la resistencia bacteriana de los patógenos nosocomiales por prescripción y abuso de ésta de antibióticos de amplio espectro, por procedimientos invasivos necesarios en el diagnóstico y tratamiento del paciente, por factores ambientales inherentes a la microbiología de cada unidad, entre otras

causas. No sólo afectan a pacientes, sino a cualquier persona que haya estado en contacto con el centro hospitalario, incluyendo a los visitantes y trabajadores del mismo.⁶

Las infecciones adquiridas por los pacientes mientras reciben atención médica representan un evento adverso muy frecuente; sin embargo, la carga económica y social mundial de este problema aún es desconocida; en México también existe dificultad para obtener datos fiables.⁷ Estudios realizados demuestran que las infecciones nosocomiales generan sobrecostos de 4,000 a 57,000 dólares por caso.⁸

De las infecciones nosocomiales, la neumonía nosocomial es la segunda infección más frecuente, después de la urinaria, y está asociada con aumento en la mortalidad de 20 a 50%.^{7,9,10} De acuerdo con el Consenso Colombiano de neumonía nosocomial de 2013, esta afección es la segunda causa de infecciones nosocomiales y la primera causa de mortalidad atribuible con valor de 30% de los casos. Representa 5 a 10 casos por cada 1,000 ingresos hospitalarios. La neumonía asociada con ventilador es una forma más grave de neumonía nosocomial, con mortalidad cruda de 24 a 76% y con incremento



del 1 a 10 veces del riesgo de muerte. Según la Asociación Americana de Tórax, la neumonía nosocomial se define como una enfermedad inflamatoria del parénquima pulmonar, causada por agentes infecciosos no existentes ni en incubación en el momento de la admisión en el centro hospitalario; sus síntomas y signos aparecen 48 horas o más después del ingreso; sin embargo, el comienzo de la enfermedad puede ocurrir después de que el enfermo haya sido dado de alta.^{8,9} También se considera neumonía nosocomial la afección que aparece en personas hospitalizadas durante dos o más días, en los últimos tres meses, o que proceden de una unidad sociosanitaria (residencias, asilos, etc.), que asisten a unidades de diálisis o que recibieron tratamiento antibiótico intravenoso, quimioterapia o cuidado de heridas en los 30 días anteriores a la neumonía actual (neumonía asociada con cuidados sanitarios). En cuanto a su manifestación, es una neumonía temprana que comparte la microbiología de las formas tardías (gérmenes multirresistentes).¹⁰ Se han utilizado los términos de inicio temprano para referirse a la neumonía nosocomial que aparece en las primeras 48 horas de estancia hospitalaria y de inicio tardío para las que aparecen posteriormente. Se denomina neumonía asociada con ventilador al subgrupo de neumonía nosocomial que incide en pacientes con vía aérea artificial y llega a representar más de 80% de las neumonías adquiridas en la unidad de cuidados intensivos.¹¹

La neumonía nosocomial es un proceso infeccioso pulmonar que se distingue por la existencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, secreciones traqueobronquiales purulentas, fiebre y leucocitosis, deterioro de la oxigenación y cultivos positivos de la vía aérea después de 48 a 72 horas del ingreso del paciente al hospital y previa exclusión de que la infección pulmonar coexistiera o estuviera en periodo de incubación en el momento de su ingreso.^{8,12,13} Para que este proceso ocurra, deben existir al menos tres situaciones: alteración de los mecanismos de defensa

pulmonares, gérmenes patógenos de virulencia elevada y un inóculo suficiente que supere los mecanismos de defensa del huésped.^{14,15}

Según informes del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de 2013, la influenza y la neumonía ocupan el noveno lugar como causas de mortalidad, con 17,417 defunciones anuales en México.

La identificación del agente bacteriológico en la neumonía nosocomial y su susceptibilidad antibiótica son la base fundamental para curarla; así como la prevención, que es la piedra angular en el tratamiento exitoso de las infecciones nosocomiales, hasta en 40%.¹⁶

El objetivo de este estudio es describir la epidemiología y la microbiología prevalentes en los pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna que contrajeron neumonía intrahospitalaria, durante el periodo del 1 de julio de 2014 al 31 de junio de 2015.

El estado de Puebla es uno de los cinco estados de la República Mexicana con mayor número de casos reportados de neumonía nosocomial, después de la Ciudad de México, Estado de México, Nuevo León y Sinaloa, con 415 casos registrados en 2012 (Vigilancia Epidemiológica, enero de 2014).

Esta investigación también permitirá un estudio analítico posterior para conocer la magnitud del problema, la epidemiología y la microbiología prevalentes, propias del hospital, elegir el tratamiento empírico inicial, disminuir la estadía hospitalaria, la mortalidad y los costos de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio epidemiológico, descriptivo, retrospectivo y observacional, basado en la revisión de los

registros de casos de neumonía nosocomial, del 1 de julio de 2014 al 30 de junio de 2015 en el Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, en Puebla, México, institución de tercer nivel de atención médica que es el centro de referencia de Tlaxcala, Veracruz y Oaxaca. Tiene una cobertura poblacional de 221,560 derechohabientes. Cuenta con 152 camas censables, de las que 55 corresponden al servicio de Medicina Interna y cuenta con laboratorio de bacteriología, independiente del laboratorio de análisis clínicos con capacidad para aislar e identificar los gérmenes aerobios más frecuentes.

La muestra quedó conformada por pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de neumonía nosocomial, como son los criterios de Johanson, que son infiltrados radiológicos nuevos o progresivos, y por lo menos dos de los siguientes signos: fiebre mayor de 38°C, leucocitosis o leucopenia y secreciones traqueo-bronquiales purulentas, de 48 a 72 horas después del ingreso hospitalario; además, se tomaron en cuenta los cultivos de aspirado bronquial.

Se excluyeron los pacientes con evidencia de infección actual o previa al momento de ingresar al hospital y que no cubrieran los criterios de neumonía nosocomial de Johanson.

Aspectos éticos

Se mantuvo la confidencialidad de los datos, aunque este estudio no significó riesgo adicional alguno para las personas incluidas; no se consideraron fotografías ni datos de identidad personal. El estudio lo aprobó el Departamento de Enseñanza e Investigación de la institución mencionada. La información se obtuvo del formato de la Red Hospitalaria de Estadística e Informática, así como del Departamento de Epidemiología, de los resultados de los cultivos en el laboratorio de bacteriología y del expediente

clínico de los datos demográficos de los pacientes que durante el periodo de estudio tuvieron neumonía nosocomial.

Para la elaboración de la base de datos y la realización de los análisis estadísticos se usó el programa Excel. Con el análisis estadístico se obtuvo la tasa de incidencia global-año, las variables demográficas de edad y sexo por grupos, los principales factores de riesgo y estado de cada paciente al egreso y la frecuencia porcentual de los gérmenes aislados: estudio bacteriológico.

RESULTADOS

Se tomaron en cuenta 7,946 egresos hospitalarios de los servicios de Medicina Interna, Ginecología, Cirugía, Traumatología y Ortopedia, Pediatría y de la unidad de cuidados intensivos. Se reportaron por el servicio de vigilancia epidemiológica 402 infecciones nosocomiales totales durante el periodo del estudio, que comprendieron incidencia acumulada de 5.0 por cada 100 egresos hospitalarios, con prevalencia de 1.8 casos por cada 1,000 habitantes de la cobertura hospitalaria.

En relación con la neumonía nosocomial, en nuestro estudio se recopilaron 65 casos de esta enfermedad, lo que corresponde a 16% del total de las infecciones nosocomiales. La tasa de incidencia acumulada en relación con el total de egresos del servicio de Medicina Interna correspondió a 2,304 egresos en el periodo y 65 casos de neumonía nosocomial, lo que corresponde a una tasa de incidencia acumulada de 2.8 por cada 100 egresos del mencionado servicio. En relación con las variables demográficas, éstas se reportan en la Figura 1, en donde se observa que el género más afectado correspondió al masculino, con 58%. El grupo etario más afectado correspondió al de 61 a 70 años, con 40% del total, en segundo lugar, el grupo etario de 71 a

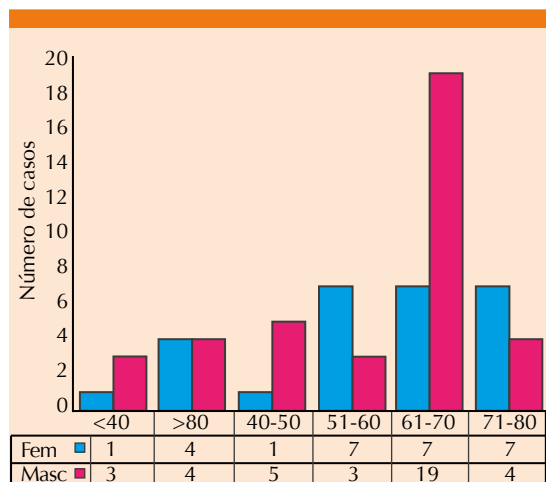


Figura 1. Variables demográficas de pacientes con neumonía nosocomial, según su estado al egreso, edad y sexo.

80 años y más. Como se aprecia en este grupo etario, en el sexo femenino existe incremento del riesgo de neumonía nosocomial.

En relación con la mortalidad y supervivencia, como se observa en la Figura 2, la mortalidad fue de 51% en relación con el total de la muestra. La supervivencia fue de 49%. En relación con el grupo de edad, se observó mayor mortalidad en el grupo de 61 a 70 años, que fue el grupo mayoritario con neumonía nosocomial.

Los factores de riesgo (intrínsecos) asociados con el paciente con neumonía nosocomial fueron: edad avanzada, que correspondió al grupo de 61 a 70 años, con 40%; existencia de comorbilidades, como enfermedades crónico-degenerativas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, etc.). En 35% de los pacientes, otras comorbilidades asociadas fueron: enfermedades infecciosas, que incluyeron: sepsis, peritonitis asociadas con diálisis y pie diabético, entre otras. De los factores de riesgo extrínsecos se reportaron dispositivos invasivos, como intubación endotraqueal y ventilación mecánica

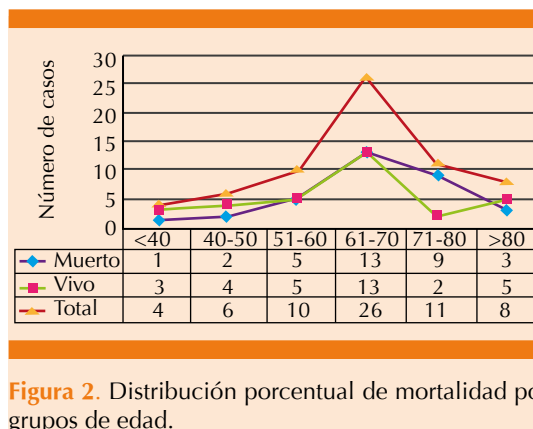


Figura 2. Distribución porcentual de mortalidad por grupos de edad.

(68%), nebulizaciones (41%) y prescripción de antibióticos de amplio espectro (80%). Figura 3

En la Figura 4 se observa la frecuencia porcentual de los agentes etiológicos aislados en los pacientes con neumonía nosocomial. De los gérmenes más frecuentemente aislados, 76% correspondió a los gramnegativos y de éstos, 45% correspondió a los no fermentadores de glucosa, entre los que se encuentran *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomona maltophilia* y *Acinetobacter baumannii*, con 45, 35 y 20%, respectivamente; el resto de las bacterias gramnegativas, como: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia marcescens*, representaron 26%. De los bacilos grampositivos, se reportó predominio de *Staphylococcus aureus* (18%) y otros pertenecientes a este grupo, como *Streptococcus pneumoniae*, con más de 50%. En otros gérmenes se encontró abundante flora contaminante (*Candida albicans*, *Candida spp* y *C. cruzei*), la primera de éstas fue predominante.

DISCUSIÓN

La neumonía nosocomial es una afección fisiopatológica multifactorial. Aparece cuando los mecanismos de defensa pulmonar están debilitados o son rebasados, lo que permite a los microorganismos multiplicarse rápidamente.¹⁷ La colonización gástrica, el crecimiento bacteriano

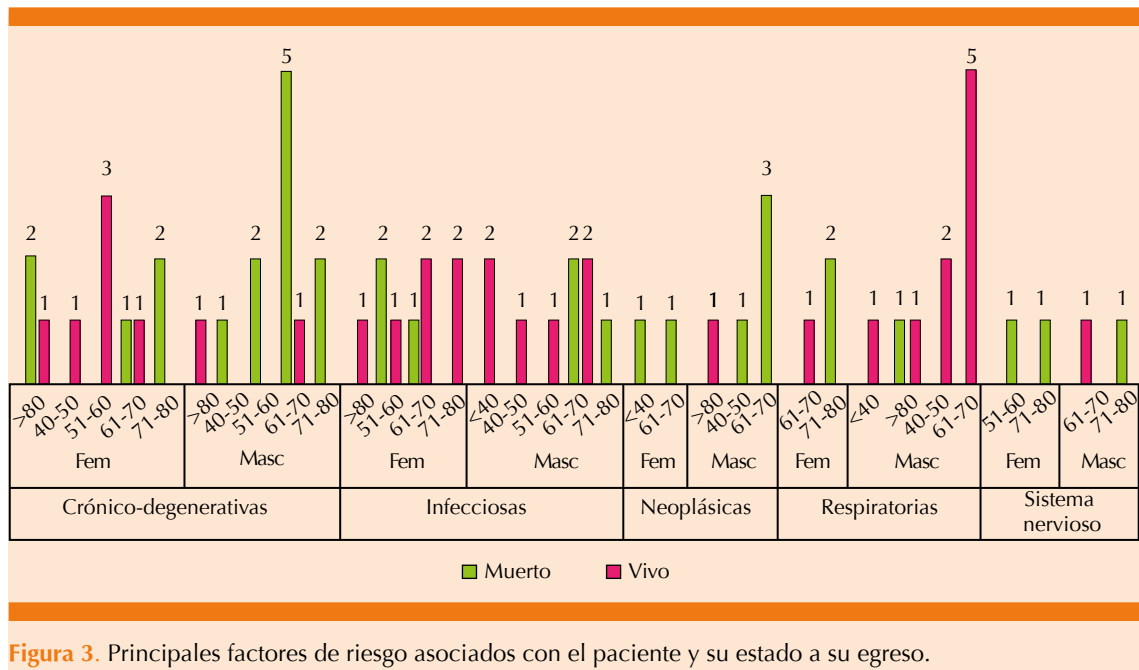


Figura 3. Principales factores de riesgo asociados con el paciente y su estado a su egreso.

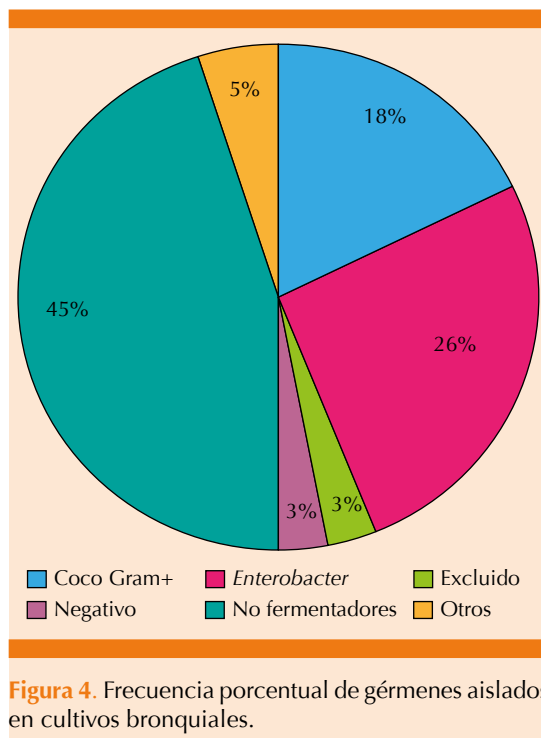


Figura 4. Frecuencia porcentual de gérmenes aislados en cultivos bronquiales.

nismos, las defensas del huésped debilitadas, la inhalación de microorganismos y la bacteremia son factores que influyen en la aparición de la neumonía nosocomial.¹⁸

En los últimos años ha aumentado el número de ingresos hospitalarios y los pacientes con frecuencia son sometidos a manipulación e incluso intubación en situaciones de urgencia y emergencia, por lo que se pasan por alto las medidas habituales de control de la infección, en aras de ganar tiempo, lo que favorece la aparición de neumonía nosocomial.

En el Hospital Regional ISSSTE Puebla, durante el periodo de estudio, se encontró incidencia acumulada de infecciones nosocomiales de 5.0 por cada 100 egresos hospitalarios, con prevalencia de 1.8 casos por 1,000 habitantes de la cobertura hospitalaria. Estas cifras no varían en relación con las estadísticas nacionales.⁴

en las superficies epiteliales con la colonización de la vía respiratoria, la aspiración de microorga-

En relación con la neumonía nosocomial, se recopilaron 65 casos, que corresponden a 16%



del total de las infecciones nosocomiales. La tasa de incidencia acumulada en relación con el total de egresos en el servicio de Medicina Interna fue de 2.8 por cada 100 egresos hospitalarios; cifras que coinciden con las estadísticas nacionales e internacionales.^{8,9} Se excluyeron dos pacientes por ser procedentes de otro hospital e ingresar previamente infectados por *Pseudomonas aeruginosa*.

En relación con la microbiología encontrada en los cultivos, nuestros resultados corresponden con algunos estudios multicéntricos realizados en Europa, Estados Unidos y Colombia, como el estudio GRUVECO, en 2013.¹⁹⁻²¹

CONCLUSIÓN

La neumonía nosocomial es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los servicios de Medicina Interna y Terapia Intensiva (sobre todo las neumonías causadas por microorganismos multirresistentes), así como la sobrecarga que provocan en el consumo de recursos sanitarios y el consiguiente gasto elevado. La tasa observada de la enfermedad en este estudio es similar a la observada en el tercer nivel de atención en instituciones de varios países latinoamericanos. La microbiología prevalente encontrada correspondió a gérmenes gramnegativos, con predominio de los no fermentadores, y de los grampositivos, lo que se traduce en la importancia de implementar medidas de prevención, como las propuestas por la SEPAR Guías para Neumonía Nosocomial, que incluyen: higiene de manos con lavado, desinfección o ambas (nivel de evidencia A-3), uso de tubos endotraqueales recubiertos de plata (B-1), descontaminación selectiva digestiva (B-1), descontaminación oral con clorhexidina (A-1), aspiración de secreciones subglóticas (A-1), ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (B-1), evitar cambios o manipulación de las tubuladuras del respirador (B-3), evitar traslados intrahospitalarios innecesarios

(B-3), establecer estrategias posicionales (A-3), valoración diaria de extubación e intentar evitar reintubaciones (A-2), control estricto de la sedación (A-1), programas de educación hospitalaria (B-4), evitar transfusiones sanguíneas (B-1), desinfección rigurosa de equipos respiratorios (B-3) y prevención de contaminación por aerosoles (B-3).¹⁵

REFERENCIAS

1. Estado de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España 2011 (EPINE). Sociedad Española de Medicina Preventiva. Salud Pública e Higiene, 2011.
2. Centers for Disease Control. National Nosocomial Infections Surveillance. Nosocomial Infection rates for interhospital comparison: limitations and possible solutions. Infect Control Hosp Epidemiol 1991;12:609-621.
3. Cardo D, Dennehy PH, Halverson P, Fishman N, et al. Moving toward elimination of healthcare-associated infections: a call to action. Am J Infect Control 2010;38:671-675.
4. Mariano A, Alonso S, Gavrila D y col. Niveles de evidencia en la prevención y control de las infecciones nosocomiales. Enf Infecc Microbiol Clin 1999;17:59-66.
5. Ponce de León-Rosales SP, Molinar Ramos F, Domínguez-Cherit G, Rangel-Fausto MJ, Vazquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive units in México: a multicenter study. Crit Care Med 2000;28:1316-1321.
6. Álvarez-Lerma F. Vigilancia de la infección nosocomial en pacientes críticos. Rev Elect Med 2007;26:181-192.
7. Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. México: Secretaría de Salud, 2014.
8. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
9. Carnesoltas-Suarez L, Serra-Valdés MA, O'Farril Lazo R. Risk factors and mortality from hospital acquired pneumonia in Stroke Intensive Care Unit 2013.02.5637.
10. Luna CM, Monteverde A, Rodríguez A, Apesteguía C, et al. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. Arch Bronconeumol 2005;41:439-456.
11. Lynch III, Joseph P. Hospital acquired pneumonia risk factors, microbiology, and treatment. Chest 2001;119:373-383.
12. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS). System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004;32:470-485.

13. Thomas JK, Forrest A, Bhaunani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrobiol Agents Chemoter* 1998;42:521-527.
14. Robbins RA, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report. *Chest* 2007;132:58-63.
15. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, et al. SEPAR Guidelines for nosocomial pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2011;47: 510-520.
16. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2014;31.
17. Laupland KB, et al. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med* 2002;30:2462-2467.
18. Córdova-Pluma VH, Peña-Santibañez J, Quintero-Beltrán M. Neumonía asociada con ventilador en pacientes de la unidad de cuidados intensivos. *Med Int Mex* 2011;27:160-167.
19. Ortiz G, Fonseca N, Molina F, Garay M y col. Epidemiología de la neumonía asociada a ventilador en 99 unidades de cuidados intensivos en Colombia (2007-2009). *Acta Colombiana de Cuidados Intensivos* 2011;11:12-19.
20. Consenso Colombiano de Neumonía Nosocomial 2013. *Acta Colombiana de Cuidados Intensivos* 2013;13:46-135.
21. Fábregas N, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999;54:867-873.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Valoración perioperatoria con soporte de las tecnologías de la información y comunicación

Palencia-Vizcarra RJ¹, Palencia-Díaz R²

El mejor médico es aquel que toma las decisiones con la menor incertidumbre, en el momento preciso

DR. RODOLFO DE J PALENCIA V

Resumen

La valoración perioperatoria es la identificación de enfermedades asintomáticas y sintomáticas que requieran tratamiento quirúrgico o un cambio en el tratamiento anestésico o quirúrgico, con el propósito de reducir las complicaciones perioperatorias; todo con el conocimiento del paciente. Tiene, además, el objetivo específico de establecer la relación médico-paciente, el reconocimiento de enfermedades previas y de la afección quirúrgica actual; con base en ello, desarrollar un plan anestésico que incluirá los medicamentos prescritos previos a la cirugía que comprenden los tratamientos de las enfermedades concomitantes y obtener el consentimiento informado acerca de los riesgos inherentes al procedimiento quirúrgico-anestésico con el fin de disminuir la morbilidad y la mortalidad perioperatorias; así como comprender esta valoración de complicaciones cardíacas a partir de la administración de la anestesia en un plazo de 30 días después de la cirugía, los métodos perioperatorios de predicción de complicaciones, las intervenciones cardíacas y la vigilancia posoperatoria. El planteamiento principal de esta revisión es cómo ayudan en la valoración perioperatoria las herramientas de las tecnologías de la información y comunicación, sobre todo el uso de teléfonos inteligentes y tabletas como soporte de la información basada en la evidencia, las calculadoras de riesgo, las guías, la revisión de fármacos y las recomendaciones; así como en la toma de decisiones en tiempo real cuando se tiene que evaluar un paciente ante una cirugía, haciendo más homogéneos los criterios en la toma de decisiones en el personal de salud, disminuir los errores y el uso más adecuado de los recursos. Asimismo, realizar una revisión basada en evidencia de la información actual de la evaluación perioperatoria para mejorar la toma de decisiones del personal de salud y ofrecer la mejor información al paciente en la autorización de su consentimiento informado.

PALABRAS CLAVE: valoración preoperatoria, tecnologías de la información.

¹ Internista, presidente de la Asociación Jalisciense de Médicos Internistas (AJMI).

² Internista adscrito al servicio de Admisión Médica Continua del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recibido: 14 de marzo 2016

Aceptado: mayo 2016

Correspondencia

Dr. Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra
tallertipalencia@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Palencia-Vizcarra RJ, Palencia-Díaz R. Valoración perioperatoria con soporte de las tecnologías de la información y comunicación. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):551-560.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):551-560.

Perioperative assessment with support of information and communication technologies.

Palencia-Vizcarra RJ¹, Palencia-Díaz R²

Abstract

The preoperative assessment is the identification of asymptomatic and symptomatic diseases that require preoperative treatment or a change in management or surgical anesthetic in order to reduce perioperative complications with the patient's knowledge. It also has the specific objective of establishing the doctor-patient relationship, recognition of previous diseases and current surgical illness; on this basis, to develop a plan that will include anesthetic drugs prior to surgery involving treatments against comorbidities and get informed about the risks inherent to the surgical-anesthetic procedure in order to decrease perioperative morbidity and mortality, as well as to understand this assessment of cardiac complications after induction of anesthesia within 30 days after surgery, perioperative prediction methods, cardiac intervention and aftercare. The main approach of this review is how tools of information technology and communication (ITC) help in perioperative assessment, especially the use of smartphones and tablets as support evidence-based information, risk calculators, guides, medication review and recommendations; in decision-making in real time when a physician has to evaluate a patient before a surgical event, making more homogeneous criteria in decision-making among health personnel, reducing errors and using appropriately the resources. This paper also makes an evidence-based review of current information of perioperative evaluation, to improve decision-making and health personnel to provide the best information to the patient in the informed consent.

KEYWORDS: preoperative evaluation; information technology

¹ Internista, presidente de la Asociación Jalisciense de Médicos Internistas (AJMI).

² Internista adscrito al servicio de Admisión Médica Continua del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondence

Dr. Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra
tallertipalencia@gmail.com

ANTECEDENTES

El uso de las tecnologías de la información y comunicación en el soporte de la atención del paciente en tiempo real, en el sitio mismo de la atención, ha ganado terreno en los últimos años, sobre todo en la atención del paciente, capacitación de éste y educación del personal

de salud, por lo que deberemos estar identificados con estas herramientas y estar preparados para su uso.

La Organización Mundial de la Salud define a la salud móvil (mHealth) como la práctica médica y de salud pública con el apoyo de dispositivos móviles, como teléfonos móviles, dispositivos



de monitoreo de pacientes, asistentes digitales personales y otros aparatos inalámbricos.

La informática biomédica es el campo científico interdisciplinario que estudia y persigue el uso efectivo de datos, información y conocimientos biomédicos para la investigación científica, solución de problemas y toma de decisiones; está motivada por los esfuerzos para mejorar la salud, al establecer métodos y procesos para la generación, almacenamiento, recuperación y uso de datos, información y conocimientos.

Los teléfonos inteligentes (*smartphones*) y las tabletas tienen el potencial para la salud móvil, capacidad de computación para el uso de Internet, con el que se puede acceder a información, y asesoramiento desde cualquier lugar y en cualquier momento, lo que proporciona la funcionalidad que no está disponible a través de una computadora portátil. Además, las aplicaciones móviles (*apps*), que son programas diseñados para funcionar en diversos dispositivos móviles, disponibles a través de las plataformas de distribución de aplicaciones, son operadas por los propietarios del sistema operativo para móviles, como las tiendas de Apple, Google Play (Android), Windows Store y BlackBerry App, y proporcionan información variada para la toma de decisiones.

En cuanto a la implicación de este tema en la valoración perioperatoria, la comprensión de los riesgos de la cirugía es claramente importante para los pacientes y el equipo de salud. El consentimiento informado requiere que los pacientes reciban información adecuada de los riesgos potenciales de cualquier cirugía; además, los médicos necesitan información acerca de los riesgos quirúrgicos con el fin de actuar de la mejor manera y permitir que el paciente obtenga los mejores resultados en todo el proceso perioperatorio. El riesgo de las complicaciones perioperatorias depende de la condición del paciente antes de la cirugía, la prevalencia de

comorbilidades y la urgencia, magnitud, tipo y duración del procedimiento quirúrgico.

En todo el mundo, la cirugía no cardíaca se asocia con un promedio de tasa global de complicaciones de 12% y tasa de mortalidad de 0.8 a 1.5%, de acuerdo con las decisiones tomadas en el periodo perioperatorio. Las complicaciones cardíacas son las más frecuentes, con posibilidad de incluso 42%.

Se estima que los pacientes geriátricos pueden requerir una cirugía cuatro veces más frecuentemente que el resto de la población. La edad no parece ser responsable del riesgo de las complicaciones; los riesgos mayores están asociados primordialmente con la urgencia de la cirugía, complicaciones previas, como comorbilidades cardíacas, pulmonares, renales, hepáticas, endocrinas, capacidad funcional, polifarmacia, tipo de cirugía y por los índices de riesgo; por tanto, estos factores pueden tener mayor repercusión en la evaluación del riesgo del paciente que la edad.

Al tomar en cuenta la situación actual de la valoración perioperatoria y de cómo las herramientas de las tecnologías de la información y comunicación (TIC) se convierten en un apoyo importante como método eficaz para mejorar la calidad, seguridad, reducir la incertidumbre en la toma de decisiones y la mala práctica en el paciente quirúrgico, la salud móvil nos permite utilizar su potencial para la optimización de los procesos asistenciales y mejorar los resultados. Estas nuevas herramientas deberán estar basadas en la evidencia científica y ajustadas a los estándares nacionales e internacionales.

La práctica actual de la medicina requiere tal cantidad de información, conocimiento e interacciones, que el apoyo de las TIC puede apoyar para la mejor toma de decisiones y obtener los mejores resultados en la atención de los pacientes. Por ello las TIC pueden apoyarnos en mejorar la comunicación, tener conocimientos

fácilmente accesibles, realizar cálculos de riesgo y vincular la información en salud con los conocimientos para mejorar la calidad de la atención y seguridad de los pacientes.

Las TIC, a través de sus aplicaciones en temas diversos, como información científica basada en la evidencia, calculadoras médicas, diagnósticos diferenciales, criterios clínicos, guías, revistas médicas, información acerca de medicamentos e interacciones, entre otras, permiten obtener conocimientos en tiempo real, en cualquier sitio y momento.

Valoración del riesgo quirúrgico

Se estima que las complicaciones cardiovasculares causan la mitad de la morbilidad y mortalidad en el proceso perioperatorio en pacientes con cirugías no cardíacas. Las principales causas de mortalidad en México son las enfermedades cardiovasculares; por ello no es sorprendente que estas enfermedades contribuyan como factor perioperatorio en la morbilidad y mortalidad. La población de pacientes geriátricos tiende a aumentar y con ella, el reto de la polipatología y la polifarmacia. En México, de acuerdo con datos del Censo de Población de 2010, la población de 60 años y más asciende a 10,055,379 personas, lo que significa 9% de la población total del país.

Las nuevas directrices clasifican la urgencia de la cirugía como: emergencia (necesaria dentro de seis horas), urgencia necesaria (de 6 a 24 horas) y electiva (puede demorarse hasta un año). La estratificación del riesgo cardíaco, de acuerdo con el tipo de procedimiento quirúrgico no cardiovascular, se clasifica como se muestra en el Cuadro 1.

En general, el objetivo de cualquier operación es realizar un procedimiento que mejore la vida del paciente. La valoración perioperatoria consiste en establecer las condiciones generales del paciente y el procedimiento a realizar, para mejorar los

Cuadro 1. Estratificación del riesgo cardíaco

Riesgo	Ejemplo
Alto (riesgo cardíaco $\geq 5\%$)	Cirugía mayor de emergencia, particularmente en ancianos Cirugía vascular mayor o de la aorta Cirugía vascular periférica Cirugía abdominal alta
Intermedio (riesgo cardíaco de 1 a 5%)	Cirugía torácica e intraperitoneal Endarterectomía carotídea Cirugía de cabello y cuello Cirugía ginecológica Neurocirugía Cirugía ortopédica Cirugía urológica
Bajo (riesgo cardíaco $\leq 1\%$)	Procedimientos endoscópicos Procedimientos superficiales Cirugía de cataratas Cirugía de mama Cirugía ambulatoria

Adaptado de: Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2009 ACCF/AHA.

resultados y disminuir la morbilidad y mortalidad. Todos los pacientes requieren una historia clínica y examen físico; en algunos pacientes es la única evaluación que pueden requerir. La valoración es un delicado equilibrio para determinar si se necesita una evaluación adicional y evitar pruebas innecesarias que retrasen el procedimiento quirúrgico e incrementen el costo de la atención, tomando en cuenta siempre el procedimiento a realizar, edad, sexo, estado funcional, prescripción de medicamentos, enfermedad hepática, diabetes, hipertensión arterial, eventos cardíacos previos, insuficiencia cardíaca, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal y obesidad, entre otros.

La determinación de la capacidad funcional es parte fundamental de la evaluación perioperatoria del riesgo quirúrgico y se mide en equivalentes metabólicos (MET). Un MET es igual a la tasa metabólica basal. Una prueba de



ejercicio proporciona una evaluación objetiva de la capacidad funcional y ésta puede estimarse a partir de la capacidad de realizar las actividades cotidianas. Un MET representa la demanda metabólica en reposo; subir dos tramos de escalera exige cuatro MET y algún deporte extenuante, como la natación, exige 10 MET. La incapacidad para subir dos tramos de escaleras o correr una distancia corta (cuatro MET) indica baja capacidad funcional y se asocia con mayor incidencia de eventos cardíacos posoperatorios. La capacidad funcional se clasifica, por lo general, como excelente (menos de 10 MET), buena (7 a 9 MET), moderada (4 a 6 MET) y mala (menos de 4 MET).

Mediante las herramientas de las tecnologías de la información y comunicación (TIC), a través de los teléfonos inteligentes o tabletas, podemos consultar en tiempo real, en cualquier momento y lugar, por medio de las aplicaciones (apps), dónde podremos obtener información basada en la evidencia para la toma de decisiones con la menor incertidumbre en el sitio mismo de la evaluación perioperatoria.

De las aplicaciones recomendadas para consulta y apoyo, podemos recomendar las siguientes aplicaciones disponibles:

DynaMed Plus es una aplicación de referencia clínica en la que los médicos pueden obtener respuestas a preguntas o dudas clínicas. El contenido está escrito por un equipo de médicos e investigadores de clase mundial que sintetizan la evidencia y proporcionan análisis objetivo de la información. En *DynaMed Plus* la información siempre se basa en la evidencia clínica y su contenido se actualiza varias veces al día para asegurar que los médicos tengan la información necesaria para tomar decisiones en el punto de atención. Los médicos recurren a *DynaMed Plus* porque incluye información basada en bibliografía de evidencia, recomendaciones, gráficos e imágenes y resultados de búsqueda precisos. Realizada por examinadores expertos, brinda

contenido de varias especialidades y el acceso es móvil; tiene costo, pero puede obtenerse a través de las instituciones de salud y está incluida en los apoyos de información de la *American College of Physicians*.

UptoDate puede obtenerse con suscripción institucional o individual. Puede responder a preguntas clínicas en cualquier momento y en cualquier lugar. Es un excelente soporte de decisiones clínicas basadas en evidencia; ha sido objeto de más de 30 estudios de investigación que confirman su uso generalizado y se asocia con mejor atención del paciente y rendimientos en el hospital; la información puede revisarse en español y cuenta, además, con calculadoras médicas y actualizaciones frecuentes.

Medscape es una aplicación sin costo que proporciona respuestas clínicas rápidas y precisas en el punto de atención y es un recurso médico con liderazgo para estudiantes, médicos, enfermeras y otros trabajadores de la salud. Permite a los médicos hacer preguntas clínicas, compartir imágenes y discutir casos clínicos. Encuentra información vital para la atención de los pacientes, con la enfermedad y condición de referencia basadas en la evidencia; cuenta, además, con el apartado de calculadoras médicas.

Geriatrics At Your Fingertips: realizada por la *American Geriatrics Society*; es esencial para todos los profesionales médicos que atienden a adultos mayores. Contiene estrategias especializadas de gestión de enfermedades y trastornos geriátricos comunes. Tiene costo de 19.99 dólares y la suscripción es anual.

GPC México—Guía de práctica clínica: esta aplicación sin costo es de gran utilidad en la atención médica; su objetivo es establecer una referencia nacional para favorecer la toma de decisiones clínicas y gerenciales, basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible con el fin de contribuir a la

calidad y efectividad de la atención médica. Las guías de práctica clínica las elaboraron grupos de desarrollo de acuerdo con la metodología consensuada por las instituciones públicas que integran el Sistema Nacional de Salud de México (Secretaría de Salud, IMSS, ISSSTE, SEDENA, SEMAR, DIF, PEMEX, entre otras).

Estratificación del riesgo y las aplicaciones

Como parte primordial de la evaluación perioperatoria, deben tomarse en cuenta estrategias encaminadas a reducir el riesgo de complicaciones perioperatorias; esto debe incluir, en la evaluación perioperatoria, la historia clínica antes de la intervención quirúrgica. Los pacientes de bajo riesgo, después de una evaluación clínica minuciosa y con cirugía de riesgo bajo, pueden operarse de manera segura de inmediato y es poco probable que las estrategias de reducción de riesgos disminuyan aún más el riesgo operatorio. Además, es mejor indicar la reducción del riesgo por tratamiento farmacológico en pacientes con sospecha de riesgo cardíaco elevado; sin embargo, la mayor parte de las circunstancias clínicas permiten la aplicación de un enfoque más amplio, con evaluación del riesgo cardíaco que se basa de inicio en las características clínicas y el tipo de cirugía a realizar.

Una de las primeras clasificaciones recomendadas para la valoración del riesgo quirúrgico es la de la Asociación Americana de Anestesiólogos, desarrollada en 1963. Una puntuación de 3 aumenta la morbilidad y mortalidad en 3.4 veces (intervalo de confianza de 95% [IC95%] de 2.7 a 4.7). Una puntuación de 4 a 5 tiene un incremento de 8.1 veces (IC95% de 6 a 11). Este sistema de evaluación es un predictor de complicaciones perioperatorias y aún se usa.

En las herramientas de las tecnologías de la información y comunicación se cuenta con dos aplicaciones útiles en las que encontramos esta escala de valoración para usarla; se trata de

Medcal Pro, calculadora médica con más de 300 fórmulas, entre ellas, la escala de valoración de ASA; tiene costo, cuenta con señalamientos de fórmulas favoritas, cada una con información con buscador, selección y referencia bibliográfica; tiene plataforma para teléfono inteligente y tableta. También está MedCalX, que en su versión más amplia tiene costo, con más de 300 fórmulas; tiene presentación en español, compatible para teléfono inteligente y tableta.

En los últimos 20 años se han desarrollado varios índices basados en análisis multivariado de los datos de observación que representan la relación entre las características clínicas y perioperatorias de mortalidad y morbilidad cardíacas. Los índices desarrollados por Goldman y colaboradores en 1977 son el primer conjunto de factores de riesgo multifactorial. Este sistema se actualizó en 1986, por Detsky y su grupo, que también crearon un sistema de puntos para identificar a los pacientes con riesgo cardíaco alto e incorporaron a los pacientes con angina de pecho, infarto de miocardio reciente e insuficiencia cardíaca.

En 1989, Eagle y colaboradores incorporaron pacientes que se sometieron a evaluación cardíaca con estudios de medicina nuclear; establecieron cinco factores de riesgo cardíaco predictivos para pacientes sometidos a procedimientos vasculares y crearon el índice Eagle Cardiac Index. Por último, en 1999, Lee y su grupo validaron el Índice de Riesgo Cardíaco Revisado, después de evaluar a 4,315 pacientes mayores de 50 años, e incorporaron seis criterios para estimar el riesgo general de pacientes con cirugías no cardíacas. Este sistema era relativamente barato y ocupaba menos tiempo en su realización, comparado con otros índices, por lo que se usa en las recomendaciones más actuales. En 2009, el grupo de ACC/AHA publicó sus directrices más recientes para la evaluación perioperatoria de pacientes sometidos a cirugía no cardíaca; este conjunto de directrices se ha evaluado y actualizado desde 1996 y ha servido como protocolo para los cirujanos en la determinación



de la extensión de la evaluación preoperatoria necesaria con el fin de optimizar la atención. Está demostrado que hasta 40% de las consultas con este protocolo recomienda una evaluación no mayor y envía al paciente al procedimiento quirúrgico.

Un nuevo modelo de predicción para la evaluación del riesgo intraoperatorio y posoperatorio de complicaciones, a partir de la base de datos del programa NSQIP (*American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program*), creó en 2007 un estudio de datos de pacientes de 180 hospitales, que se validó con el grupo de datos de 2008; ambos grupos de datos contienen más de 200,000 pacientes y tienen capacidad de predicción.

Se identificaron cinco variables principales de valoración: tipo de cirugía, estado funcional, concentraciones elevadas de creatinina (mayores de 1.5 mg/dL), clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos y edad. Este modelo aparece como calculadora de riesgo interactiva a través de una plataforma de Internet (<http://riskcalculator.facs.org/PatientInfo/PatientInfo>), aunque por el momento no cuenta con una aplicación dedicada a ello. A diferencia de otras calculadoras de estratificación del riesgo, el modelo NSQIP no establece una puntuación, sino que proporciona una estimación del riesgo según el modelo de probabilidad de complicaciones para un paciente individual; sin embargo, algunas complicaciones cardíacas perioperatorias de interés para los clínicos, como edema pulmonar y bloqueo cardíaco completo, no están consideradas en el modelo NSQIP porque estas variables no se incluyeron en su base de datos. El índice de Lee permite estimar el riesgo perioperatorio de edema pulmonar y de bloqueo cardíaco completo, además del infarto de miocardio y muerte.

En una revisión sistemática reciente de 24 estudios, que incluían a más de 790,000 pacientes, se observó que el índice de Lee permitía discriminar, de manera moderada, a los pacientes con riesgo

bajo de los pacientes con riesgo alto de eventos cardíacos, luego de diferentes tipos de cirugía no cardíaca, pero su comportamiento no fue mejor en la predicción de eventos cardíacos luego de cirugía vascular no cardíaca y en la predicción de muerte.

El modelo NSQIP y el índice de riesgo de Lee son complementarios y pueden ayudar al clínico y al paciente en la toma de decisiones. Las calculadoras de riesgo no deben utilizarse como única herramienta en la toma de decisiones en el tratamiento perioperatorio, requiriendo, además, información basada en evidencia, historia clínica completa, exploración física, cálculo de riesgo, y a partir de todo esto, generar los estudios de laboratorio y gabinete requeridos en pacientes individuales y su tratamiento integral durante el periodo perioperatorio.

Con el apoyo de las herramientas de las tecnologías de la información y comunicación, en especial de las aplicaciones, puede obtenerse información de las calculadoras de riesgo perioperatoria que permiten al lado de la cama o en el consultorio contar con esta información en cualquier momento y lugar, lo que permitiría tomar decisiones con la menor incertidumbre, porque sería muy difícil que toda esta información y cálculo estén disponibles en nuestra memoria en el momento de realizar estas valoraciones y, por consiguiente, en la toma de las mejores decisiones para la mejor atención de los pacientes y el uso más adecuado de los recursos.

Entre las calculadoras en las aplicaciones podemos referirnos a las siguientes:

MedCalc 3000 Complete: es el sistema de calculadora médica más completo en las aplicaciones; se ha revisado y probado en los últimos 11 años como recurso de confianza y se ha integrado en los programas de educación médica, bibliografía médica y personal de salud. Contiene más de 500 fórmulas médicas con recursos como

criterios clínicos, árboles de decisiones, convertidores de unidades, entre otros y tiene insistencia en la medicina basada en evidencia, en inglés y su costo es de 9.99 dólares. Algunas de las calculadoras incluidas son: Cardiac Risk Index for Surgery (Lee), Cardiac Risk Index in Noncardiac Surgery (Goldman y colaboradores), Cardiac Risk Index in Noncardiac Surgery (Detsky y su grupo), EuroSCORE for Cardiac Surgery Risk Assessment, Pneumonia Risk in Post Operative Period Noncardiac Surgery, Respiratory Failure Risk in Post Operative Period of Noncardiac Surgery, Pulmonary Embolism Wells Score, DVT Probability and Wells Score System.

Medal tiene una vasta colección de algoritmos médicos, sin costo, y puede obtenerse en español; cubre 46 especialidades médicas. Es una herramienta basada en la evidencia, con revisión por pares; incluye más de 21,000 calculadoras médicas, con lo que abarca casi todas las especialidades, con actualizaciones frecuentes, es de fácil consulta, tanto en la consulta médica como en la hospitalaria. Algunas de las calculadoras de riesgo incluidas son: Criteria to Identify High Risk Patients, Risk Factors for Post-Operative Mortality in Geriatric Patients, Cardiac Anesthesia Risk Evaluation (CARE) Scale, Formulas for Predicting 30-Day Surgical Mortality, Bedside Risk Formula of Aust et al for Predicting 30-Day Surgical Mortality, Prognostic Index of Reiss et al for Predicting Operative Mortality in Geriatric Patients y Surgery Risk Calculator I Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (EPASS).

QxMD: sin costo y en inglés. Desarrollada por colaboración de expertos clínicos de diversos orígenes, es una herramienta de apoyo en diferentes especialidades, en áreas como Cardiología, Medicina Interna, Urgencias, Cirugía General, entre otras. Cuenta con más de 200 calculadoras, como apoyo en las decisiones de predecir y reducir complicaciones perioperatorias, con modelos predictivos para la cirugía cardíaca y la angiografía coronaria. Se centra en herramien-

tas realmente útiles en la práctica clínica que repercuten en los procesos diagnósticos, de tratamiento y pronóstico. Algunas de las calculadoras incluidas son: NYHA Functional Class, Gupta Perioperative Cardiac Risk, Revised Cardiac Risk Index (Lee Criteria), DVT Clinical Probability, PE Clinical Probability, Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), Postoperative Respiratory Failure Risk Calculator, WHO Surgical Safety Checklist.

Posterior a evaluar al paciente que requiere alguna cirugía no cardíaca y al tomar en cuenta la valoración clínica con historia clínica y exploración física, tipo de cirugía (riesgo bajo, medio o alto), capacidad funcional del paciente, comorbilidades, prescripción de medicamentos, cálculo del riesgo quirúrgico con las diferentes herramientas y al establecer el pronóstico, el siguiente paso más importante es decidir cuáles estudios de laboratorio y gabinete complementarios se requieren, previo a la cirugía, así como administración de fármacos en el periodo perioperatorio y prevención de complicaciones posoperatorias (infarto de miocardio, arritmias, paro cardíaco, neumonía, insuficiencia respiratoria, trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar, insuficiencia renal, daño hepático, problemas de sangrado, tratamiento transfusional y manejo del dolor, entre otras).

Luego de la evaluación integral del paciente que requiere alguna cirugía y una vez que se estableció su factor de riesgo, clínico y de laboratorio, el siguiente paso sería que las aplicaciones pueden apoyar en la toma de decisiones y recomendaciones acerca de si se requieren estudios más exhaustivos o invasivos. Además, con base en todo lo anterior, podríamos apoyarnos para sugerir las recomendaciones en cada paciente, según sus características especiales, durante el proceso perioperatorio.

TEAM Health: aplicación sin costo, en inglés, que provee información preoperatoria basada en la evidencia; es una guía para decidir cuáles exámenes deben indicarse en cada paciente,



de acuerdo con su perfil de riesgo, del personal de salud implicado en el paciente que requiere una cirugía; proporciona recomendaciones de los exámenes de laboratorio previos a la cirugía, aportando información que disminuirá la realización de estudios no justificados o innecesarios que pueden llevar al retardo en el procedimiento o incremento del gasto en salud. Puede apoyar a los trabajadores de la salud, sobre todo al cirujano, anestesiólogo, médicos internistas y urgenciólogos, entre otros. Esta aplicación está basada en los estándares de estudios preoperatorios establecidos por la Sociedad Americana de Anestesiólogos, con actualizaciones frecuentes.

Preop Eval: aplicación sin costo, en inglés; organiza y brinda información necesaria para evaluar y preparar al paciente adulto para la cirugía no cardíaca. Se basa en directrices del Colegio Americano de Cardiología 2014, de la Sociedad Europea de Anestesiología 2011, de la Sociedad Americana de Anestesiólogos de 2012, del Instituto de Sistemas de Mejora Clínica 2014, del Colegio Americano de Médicos de Tórax de 2008 y 2012, con referencias completas. Cuenta con un algoritmo de evaluación cardíaca, orientación acerca de cómo iniciar o suspender la prescripción de medicamentos esenciales en el periodo perioperatorio, orientación para recomendaciones quirúrgicas después de la cirugía y orientación acerca de pruebas preoperatorias.

Medicina Consultiva: esta aplicación, realizada por especialistas del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (España), apoya en el conocimiento para afrontar con éxito la valoración perioperatoria. Es un manual de Medicina Consultiva que aborda de manera práctica los distintos aspectos por los que un especialista puede ser consultado, sobre todo en el periodo perioperatorio, al ser uno de los principales motivos de generación de interconsulta. Se trata de un soporte dinámico y actualizado con las últimas evidencias científicas en el apoyo de esta valoración perioperatoria; los cambios

en el conocimiento científico se actualizan de manera periódica.

Preop C.L.E.A.R.: aplicación con información basada en evidencias que permite realizar la valoración con mejores prácticas y directrices, al tomar en cuenta 27 tipos de procedimientos quirúrgicos, valorar 21 factores de riesgo de mayor trascendencia en este periodo y con una base de datos de más de 1,100 medicamentos. Es de gran utilidad en la atención del periodo perioperatorio, porque toma en cuenta el tipo de cirugía, comorbilidades y fármacos administrados al paciente. Además, da soporte a las recomendaciones de tratamiento personalizado para cada paciente durante el periodo crítico de la valoración integral perioperatoria.

CONCLUSIONES

El aumento de la expectativa de vida y el envejecimiento de la población, unidos al desarrollo de procedimientos quirúrgicos y anestésicos más avanzados, ha llevado a que los pacientes con una carga importante de comorbilidad sean sometidos a alguna intervención quirúrgica cada vez con más frecuencia. La menor reserva funcional, sumada al estrés quirúrgico, se traduce en riesgo aumentado de complicaciones y prolongación en la estancia hospitalaria.

Los teléfonos inteligentes, las tabletas y las aplicaciones se han desarrollado y utilizado ampliamente por el personal de salud y por los pacientes. El soporte de esta herramienta se utiliza cada vez más en el proceso de la atención, en el sitio mismo de la toma de decisiones y en el momento preciso que se requiere, con medicina basada en la evidencia. La atención del paciente en el periodo perioperatorio requiere mucha información para la toma de decisiones, por lo que estas herramientas de las tecnologías de la información y comunicación (teléfonos inteligentes, tabletas, aplicaciones, Internet, etc.) ayudarán a tomar estas decisiones con menor

incertidumbre, sobre todo en las recomendaciones de estudios de laboratorio, de gabinete, disminución de las complicaciones de este periodo y para recomendar el tratamiento óptimo de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de la práctica clínica. Valoración preoperatoria en cirugía no cardíaca en el adulto. México: Secretaría de Salud, 2010.
2. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* 2014;35:2383-2431.
3. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg* 2013;217:833-842.
4. Halub ME, Sidwell RA. Cardiac risk stratification and protection. *Surg Clin North Am* 2015;95:217-235.
5. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;373:2258-2269.
6. Calvache JA, León-Guzmán E, Gómez-Buitrago LM, García-Torres C y col. Manual de práctica clínica basado en la evidencia: manejo de complicaciones posquirúrgicas. *Rev Colomb Anestesiol* 2015;43:51-60.
7. Kim SW, Han HS, Jung HW, Kim KI, et al. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg* 2014;149:633-640.
8. Mukherjee D, Eagle KA. Perioperative cardiac assessment for noncardiac surgery eight steps to the best possible outcome. *Circulation*. 2003;107:2771-2774.
9. Bakker EJ, Ravensbergen NJ, Poldermans D. Perioperative cardiac evaluation, monitoring, and risk reduction strategies in noncardiac surgery patients. *Curr Opin Critical Care* 2011;17:409-415.
10. Holt NF. Perioperative cardiac risk reduction. *Am Fam Physician* 2012;85:239-246.
11. Eagle KA, Prashant Vaishnav P, Froehlich JB. Perioperative cardiovascular care for patients undergoing noncardiac surgical intervention. *JAMA Intern Med* 2015;175:835-839.
12. Schlitzkus LL, Melin AA, Johanning JM, Schenarts PJ. Perioperative management of elderly patients. *Surg Clin North Am* 2015;95:391-415.
13. Cheng HQ. Preoperative cardiac evaluation. *Hosp Med Clin* 2012;520-531.
14. Garg PK. Preoperative cardiovascular evaluation in patients undergoing vascular surgery. *Cardiol Clin* 2015;33:139-150.
15. Kirkham KR, Wijeyesundera DN, Pendrith C, Ng R, et al. Preoperative testing before low-risk surgical procedures. *CMAJ* 2015;187:349-358.
16. Woolger JM. Preoperative testing and medication management. *Clin Geriatr Med* 2008;24:573-583.
17. Sharma P, Dhungel S, Prabhakaran A. Should all patients have a resting 12-lead ECG before elective noncardiac surgery? *Cleve Clin J Med* 2014;81:594-596.
18. Cohn SL. Updated guidelines on cardiovascular evaluation before noncardiac surgery: A view from the trenches. *Cleve Clin J Med* 2014;81:742-751.
19. Mosa As, Yoo I, Sheets L. A systematic review of healthcare applications for smartphones. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012;12:67.
20. García-Gómez JM, de la Torre-Díez I, Vicente J, Robles M, et al. Analysis of mobile health applications for a broad spectrum of consumers: a user experience approach. *Health Informatics J* 2014;20:74-84.
21. Darking M, Anson R, Bravo F, Davis J, et al. Practice-centred evaluation and the privileging of care in health information technology evaluation. *BMC Health Services Research* 2014;14:243.
22. Hayes DF, Markus HS, Leslie RD, Topol EJ. Personalized medicine: risk prediction, targeted therapies and mobile health technology. *BMC Med* 2014;12:37.
23. Higgins JP. Smartphone applications for patients' health and fitness. *Am J Med* 2016;129:11-19.
24. Haffey F, Brady R, Maxwell S. Smartphone apps to support hospital prescribing and pharmacology education: a review of current provision. *Br J Clin Pharmacol* 2013;77:31-38.
25. Lee Y, Shin SY, Kim JY, Kim JH, et al. Evaluation of mobile health applications developed by a tertiary hospital as a tool for quality improvement breakthrough. *Healthc Inform Res* 2015;21:299-306.
26. Tran K, et al. Use of smartphones on General Internal Medicine wards. *Appl Clin Inform* 2014;5:814-823.
27. Nasser F BinDhim, Trevena L. There's an app for that: a guide for healthcare practitioners and researchers on smartphone technology. *Online J Public Health Inform* 2015;7:218.
28. Bjørn Morten Hofmann researcher. Too much technology. *BMJ* 2015;350:705. doi: 10.1136/bmj.h705
29. Armstrong S. Which app should I use? *BMJ* 2015;351:4597. doi: 10.1136/bmj.h4597.
30. Sánchez-Mendiola M, et al. Evaluation of a Biomedical Informatics course for medical students: a Pre-posttest study at UNAM Faculty of Medicine in Mexico. *BMC Medical Education* 2015;15:64.
31. Moon BC, Chang H. Technology acceptance and adoption of innovative smartphone uses among hospital employees. *Healthc Inform Res* 2014;20:304-312.
32. Bierbrier R, Lo V, Wu RC. Evaluation of the accuracy of smartphone medical calculation apps. *J Med Internet Res* 2014;16:32.
33. <https://www.facebook.com/tecnologiadelainformacione nlaclinica/?ref=h>



Administración de inhibidores de la bomba de protones como factor de riesgo de infección por *Clostridium difficile*: ¿mito o realidad?

Avendaño-Reyes JM

Resumen

ANTECEDENTES: los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son de los fármacos más prescritos en todo el mundo. Son muy efectivos en el tratamiento de todos los padecimientos relacionados con el ácido. En los últimos años se ha generado información en relación con la posible asociación entre la administración de IBP e infección por *Clostridium difficile*. El efecto de la información ha sido tan importante, al grado de que la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos emitió una señal de alerta a los médicos que prescriben este tipo de medicamentos.

OBJETIVO: investigar la solidez de esta asociación al analizar de manera críticamente la bibliografía disponible, bajo el modelo de los criterios de Bradford Hill.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio en el que se identificaron los artículos más importantes mediante la búsqueda en PUBMED, bajo los términos infección por *C. difficile* e IBP, de 1970 a 2015.

RESULTADOS: encontramos asociación débil entre la administración de IBP e infección por *C. difficile*, que proviene de estudios de baja calidad, debido al diseño observacional y la inconsistencia de las investigaciones, que muestran heterogeneidad importante y riesgo de sesgos y factores de confusión.

CONCLUSIONES: la información obtenida nos permitió considerar que la prescripción de inhibidores de la bomba de protones como factor de riesgo de infección por *C. difficile* es, más bien, un mito.

PALABRAS CLAVE: inhibidores de la bomba de protones, *C. difficile*, criterios de Bradford Hill.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):561-568.

Association between proton pump inhibitors therapy and *Clostridium difficile* infection: myth or fact?

Avendaño-Reyes JM

Abstract

BACKGROUND: Proton pump inhibitors (PPI) are one of the most prescribed drugs around the world. They are effective for the treat-

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Mexicali, ISESALUD, y Facultad de Medicina Mexicali, UABC, Baja California, México.

Recibido: 15 de abril 2016

Aceptado: junio 2016

Correspondencia

Dr. José Manuel Avendaño Reyes
jmar001@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Avendaño-Reyes JM. Administración de inhibidores de la bomba de protones como factor de riesgo de infección por *Clostridium difficile*: ¿mito o realidad? Med Int Méx. 2016 sep;32(5):561-568.

ment of all acid-related disorders. In recent years, there is a lot of information that has suggested an association between acid gastric suppression with PPI and *Clostridium difficile* infection. The United States Food and Drug Administration (FDA) recently warned the public and physicians about the possible association between *C. difficile* infection and PPI use.

OBJECTIVE: To investigate the strength of this association by analyzing literature information with the Bradford Hill model.

MATERIAL AND METHOD: We identified relevant articles by searching PUBMED, 1970 to 2015 with the Medical Subjects Headings *C. difficile* infection and proton pump inhibitors.

RESULTS: We found very low quality evidence supporting an association between PPI use and risk of *C. difficile* infection. This association was weakened by the presence of significant heterogeneity among the studies, unmeasured confounders and publication bias.

CONCLUSIONS: The information presented and analyzed here allows us to consider PPI use as a risk factor for *C. difficile* infection is a myth.

KEYWORDS: proton pump inhibitors; *C. difficile*; Bradford Hill criteria

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Mexicali, ISESALUD, y Facultad de Medicina Mexicali, UABC, Baja California, México.

Correspondence

Dr. José Manuel Avendaño Reyes
jmar001@hotmail.com

ANTECEDENTES

En los últimos años se ha generado gran información en relación con la administración de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) como factor de riesgo de infección por *Clostridium difficile*. Así lo sugieren los metanálisis y revisiones sistemáticas recientemente publicadas.¹⁻⁹ Ha sido tal la repercusión de esa información, que hace algunos años, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos emitió una señal de alerta a los médicos.¹⁰

En México no conocemos con certeza la prevalencia e incidencia de esta infección. Existen diversas publicaciones, la mayor parte de ellas proveniente de centros hospitalarios de tercer nivel, que no reflejan el panorama nacional.¹¹⁻¹⁵ Se piensa que la infección por *Clostridium difficile* existe en nuestro país, pero está notoriamente subdiagnosticada.

En virtud de que los IBP son medicamentos de gran consumo en todo el mundo, es muy importante conocer sus efectos adversos con certidumbre, lo que particularmente es relevante con estos fármacos, pues desde hace varios años conocemos que se abusa de su administración, tanto en el ámbito de las unidades de cuidados intensivos como en los servicios de hospitalización y consulta externa.¹⁶⁻²²

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión narrativa y crítica de la información disponible en la bibliografía, relacionada con esa asociación, y conocer si en realidad tiene sustento sólido o no. Para ello realizamos una búsqueda en la base de datos de MEDLINE y EMBASE hasta octubre de 2015 con las palabras clave inhibidor de bomba de protones e infección por *C. difficile*.

Para determinar la relación de causalidad de cualquier asociación es necesario considerar los



criterios de Bradford Hill, que a pesar de que se publicaron en 1965, aún conservan vigencia.²³ Los nueve criterios de causalidad son: solidez de la asociación, consistencia de estudio a estudio, especificidad, temporalidad, gradiente biológico o dosis-respuesta, plausibilidad, coherencia, analogía y evidencia experimental.

Desde 1965 se pensaba que no todos los criterios valían o pesaban lo mismo y los más importantes eran: la solidez de la asociación (es decir, si la asociación tenía magnitud considerable y provenía de estudios con diseño metodológico sólido), la consistencia de estudio a estudio (si todos o la mayor parte de los trabajos reproducían el mismo resultado) y la evidencia experimental (¿se ha documentado que al reducir el factor de riesgo se obtiene disminución en el desenlace o enfermedad en cuestión?).

En nuestro estudio analizamos la información disponible en la bibliografía en relación con cada criterio de Hill para tratar de establecer si en realidad la asociación inhibidores de la bomba de protones (IBP)-infección por *C. difficile* tiene inferencia de causalidad.

Respecto a la solidez de la asociación, también estudiamos la información de los estudios individuales y metanálisis más importantes. El primer trabajo lo publicaron recientemente Barletta y colaboradores, en la Clínica Mayo,²⁴ quienes efectuaron un estudio de casos y controles en dos hospitales de su institución, entre 2010 y 2011. Detectaron 67 pacientes con infección por *C. difficile* y los compararon contra 134 pacientes hospitalizados, que fueron el grupo control. Encontraron que los pacientes con infección por *C. difficile* recibieron con más frecuencia administración de IBP que los controles (76 vs 39%) y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.001$). El análisis multivariado les permitió proponer que la prescripción de IBP (más de 2 días) es un predictor de riesgo independiente de

infección por *C. difficile*, con razón de momios 1.14 (IC 95%, 1.02-1.23), $p=0.018$. Este trabajo ilustra y reproduce con claridad lo que acontece en un gran número de estudios acerca de la asociación IBP-infección por *C. difficile* y cómo de una investigación con diseño de solidez limitada, casos y controles se formulan conclusiones con sustento débil.

El siguiente trabajo a analizar es uno de los metanálisis más importantes, realizado por Kwok y su grupo, publicado en julio de 2012.¹ Se incluyeron 42 estudios observacionales, 30 de casos y controles y 12 de cohortes, con 313,000 pacientes. Los autores analizaron tres grupos de exposición a antiseptores y observaron que los pacientes expuestos a antagonistas de receptores H2 de la histamina (ARH2) tuvieron incremento en el riesgo de infección por *C. difficile* de 1.50; los expuestos a IBP tuvieron riesgo de 1.74 y los expuestos a IBP + antibiótico tuvieron incluso 3.87 veces de riesgo. Ningún intervalo de confianza incluyó la unidad; estos estudios son estadísticamente significativos, pero existe gran heterogeneidad estadística, a juzgar por los valores de la I^2 (60 a 85%).

El metanálisis más grande es el publicado por Tleyjeh y colaboradores,⁶ quienes revisaron 51 estudios, todos observacionales, 37 de casos y controles y 14 de cohortes. Encontraron que los pacientes expuestos a IBP tuvieron incremento significativo en el riesgo de infección por *C. difficile*, con razón de momios acumulada de 1.65 (IC 95%, 1.47-1.85) $I^2=90\%$. Determinaron el número necesario a dañar en 3,935 sujetos al año en población general, lo que quiere decir que se necesita tratar con IBP a 3,935 pacientes para generar un caso de infección por *C. difficile*, en un año.

La gran crítica a estos metanálisis es que se basan primordialmente en estudios de diseño observacional, existe heterogeneidad estadística

significativa entre los trabajos, inconsistencia de resultados y evidencia importante de sesgos de publicación en las gráficas de embudo. Resulta notorio que en muchos trabajos, la documentación de la exposición se realizó a través de registros y no de entrevista directa al paciente y que exista gran diversidad en el tipo, dosis y vía de administración de los IBP. Como en todo trabajo observacional, existe gran cantidad de sesgos y confusores, identificados y ocultos o no medibles. Los críticos concluyen que la asociación es débil, obtenida de estudios de muy baja calidad, de acuerdo con el sistema GRADE.

Para investigar el segundo criterio de Bradford Hill: consistencia de estudio a estudio, comunicamos la gráfica del metanálisis que revisamos (Figura 1). En ella se observa que aunque existe un buen número de estudios que demuestran la asociación, son muchos los que no la documentan: exactamente 22; incluso, en uno de ellos, de Novell y su grupo, se encontró que los IBP brindan un efecto protector contra la infección por *C. difficile*, razón de momios 0.53 (IC 95%, 0.34-0.85).

Respecto al criterio de especificidad, la asociación que estudiamos no cumplió con éste, porque la infección por *C. difficile* no es una complicación o efecto exclusivo de los IBP, puesto que se ha reportado gran variedad de condiciones asociadas, como osteoporosis y fracturas,^{25,26} hipomagnesemia,²⁷ deficiencia de vitamina B₁₂,²⁸ neumonía adquirida en la comunidad²⁹ y nefritis intersticial aguda,³⁰ entre otras.

El cuarto criterio, de temporalidad, sí es cumplido, porque en prácticamente todos los estudios está documentado de manera bastante razonable que la exposición precede al efecto o desenlace.

El criterio de gradiente o dosis-respuesta se investigó en el trabajo de Howell y colaboradores.³¹ Se trató de un estudio de cohortes

fármaco-epidemiológicos, que incluyó 101,796 pacientes y 665 casos de infección por *C. difficile*. El objetivo fue investigar si las concentraciones progresivamente mayores de supresión del ácido se asociaban con incrementos progresivos en la tasa de incidencia y en el riesgo de infección. Los autores compararon un grupo de pacientes sin supresión de ácido contra un grupo tratado con antagonistas de receptores H₂ de la histamina (ARH₂), otro con IBP a dosis de una vez por día y finalmente, otro grupo con IBP a dosis mayores de una vez por día. Los resultados fueron: la tasa de eventos se incrementó de 0.3%, sin supresión de ácido, a 0.6% en el grupo de tratamiento con ARH₂; de 0.9% en el grupo tratado con IBP una vez por día y de 1.4% en el grupo tratado con IBP a doble dosis diaria. Los valores de la razón de momios con IC de 95% en los tres subgrupos de comparación fueron: 1.53 (1.12-2.10) p=0.008, 1.74 (1.39-2.18) p menor de 0.001 y 2.36 (1.79-3.11) p menor de 0.001, respectivamente. Los resultados indican que a mayor supresión de ácido, mayores tasas de incidencia y riesgo de infección por *C. difficile*; todos los valores resultaron estadísticamente significativos cuando se compararon con el grupo control. Los autores concluyen que este efecto dosis-respuesta apoya la potencial causalidad de la relación.

En cuanto a la plausibilidad biológica, los estudios experimentales en animales sostienen varias hipótesis.³²⁻³⁵ Los IBP disminuyen la acidez gástrica y reducen con ello la capacidad de esterilización de los microorganismos ingeridos, lo que de esa manera incrementa el riesgo de colonización del tubo gastrointestinal alto, que normalmente es estéril. Se sabe que los IBP producen interrupción de la microbiota y promueven así la colonización bacteriana. Finalmente, se descubrió que los IBP disminuyen la actividad bactericida de los leucocitos polimorfonucleares y dañan las defensas contra *C. difficile*.

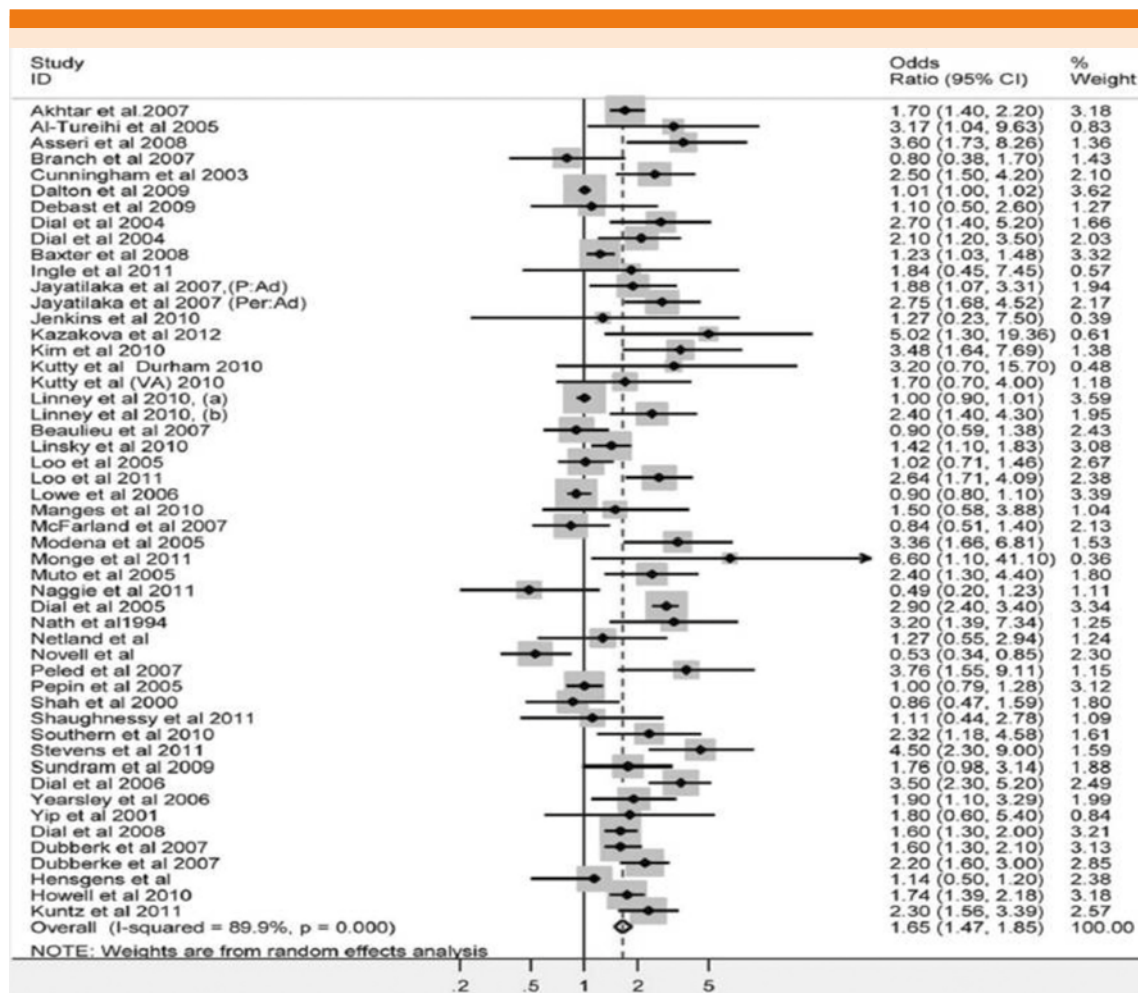


Figura 1. Gráfica del metanálisis de Tleyjeh y colaboradores. Publicada en la revista Plos ONE.

Estas teorías se derrumbaron con el estudio experimental en humanos de Nerandzic y su grupo, en el Centro Médico de Veteranos, en Cleveland, Ohio, Estados Unidos.³⁶ Estudiaron el contenido gástrico de pacientes hospitalizados, sometidos o no a tratamiento de IBP, obtenido por sonda nasogástrica. Sus resultados fueron sorprendentes porque demostraron que las esporas de *C. difficile* sobreviven en el contenido gástrico ácido; además, estas esporas no germi-

nan ni inician sobrecrecimiento en el contenido gástrico de los pacientes hospitalizados, hayan recibido o no IBP. Los autores concluyen que el efecto de los IBP en el estómago no contribuye en la patogénesis de la infección por *C. difficile*.

En cuanto a la coherencia de la asociación, no existen trabajos que documentaron este criterio (por ejemplo, lesiones histopatológicas precursoras de la infección).

Respecto a la analogía, tenemos dos vertientes: por una parte, existen compuestos o fármacos semejantes, también antiseoretos, que se han relacionado con la asociación, como el caso de los antagonistas de los receptores de la histamina tipo 2 (ARH2) y, por otro lado, los IBP se han vinculado con otras infecciones entéricas. La revisión sistemática de Leonard y su grupo² incluyó seis trabajos, con 11,280 pacientes, todos de casos y controles, en los que se investigó el riesgo de infecciones con *Salmonella*, *Campylobacter* y otras bacterias; encontraron incremento en el riesgo de infección por *C. difficile*, con razón de momios 2.55 (IC 95%, 1.53-4.25) y heterogeneidad significativa (p menor de 0.0001).

Al final observamos que en el estudio de nuestra asociación de causalidad existen criterios que se cumplen y otros que no (Cuadro 1). Este panorama produce confusión al clínico que busca respuestas claras que le permitan tomar buenas decisiones. En un intento por darle objetividad a la inferencia causal, al permitir obtener resultados claros y reproducibles, los epidemiólogos de la Universidad de Maastricht desarrollaron una fórmula que permite ponderar cada criterio de Hill.³⁷ Esto lo realizaron con base en el análisis discriminante de todos los agentes carcinógenos de los grupos I y II A de la Agencia Internacional

de Investigación contra el Cáncer; con este análisis se obtienen las funciones discriminantes de cada criterio de Hill.

Nosotros desarrollamos la fórmula y obtuvimos de inicio la probabilidad de cada criterio de Bradford Hill con base en la información disponible en la bibliografía, siguiendo las recomendaciones de los autores. Por ejemplo, se asignó 100 y 90% a la temporalidad y gradiente biológico, sólo 50% a la fuerza o solidez, debido a la escasa magnitud del riesgo y todos los problemas metodológicos de los estudios, y se asignó 0% a especificidad, coherencia y evidencia experimental porque no existen trabajos en la bibliografía que sustenten estos criterios de causalidad. A continuación se multiplica la probabilidad de cada criterio de Hill por la función discriminante de las categorías I y IA; se realizaron las sumatorias y éstas se incorporaron a la fórmula final, que incluyó las exponenciales de las sumatorias. La fórmula otorga un resultado que representa la probabilidad final de que la asociación tenga inferencia causal. En nuestro ejercicio, el resultado fue de 25%, lo que significa que la probabilidad de que la asociación entre la prescripción de IBP e infección por *C. difficile* sea causal es de sólo 25%, lo que constituye una probabilidad muy baja (Cuadro 2).

Cuadro 1. Criterios de Bradford Hill en la asociación entre inhibidores de la bomba de protones e infección por *Clostridium difficile*

Solidez de la asociación	X
Consistencia	X
Especificidad	X
Temporalidad	√
Gradiente biológico	√
Plausibilidad	√
Coherencia	X
Analogía	√
Evidencia experimental	X

CONCLUSIONES

Los resultados nos permiten concluir que existe asociación entre los IBP y la infección por *C. difficile*; sin embargo, esta asociación es débil y proviene de estudios de muy baja calidad debido al diseño observacional e inconsistencia de los trabajos que aparecen en los metanálisis; además, muestran importante heterogeneidad, riesgo de sesgos y factores de confusión. El número necesario de sujetos a dañar en población general es extraordinariamente alto: 3,925 por año, lo que indica el riesgo tan bajo para que ocurra el desenlace en estudio. El médico no



Cuadro 2. Fórmula de inferencia causal aplicada a la asociación entre inhibidores de la bomba de protones e infección por *Clostridium difficile*

Cráterios de Hill	Probabilidad (%)	Constantes	C1	Constantes	C2A
Constante			-14-7799		-10.0835
Fuerza o solidez	50	0.06223	3.1115	0.01923	0.9615
Consistencia	60	0.04061	2.4366	0.01803	1.0818
Especificidad	20	-0.02787	-0.5574	-0.03877	-0.7754
Temporalidad	100	0.07657	7.657	0.08281	8.281
Gradiente biológico	90	-0.03528	-3.1752	-0.03534	-3.1806
Plausibilidad	50	0.23025	11.5125	0.21689	10.8445
Coherencia	0	-0.00096	0	-0.00334	0
Evidencia experimental	0	0.00843	0	-0.00659	0
Analogía	60	-0.01294	-0.7764	-0.01011	-0.6066
Suma			5.4287		6.52274
Probabilidad final = $e^{c1}/e^{c1}+e^{c2A}= e^{5.42}/e^{5.42}+e^{6.52}= 25.12\%$					

debe limitar la prescripción de IBP por el temor a generar casos de infección por *C. difficile*, sino más bien debe preocuparse por prescribirlos de manera correcta. La información obtenida nos permite considerar que la administración de IBP como factor de riesgo de infección por *C. difficile* es, más bien, un mito.

REFERENCIAS

1. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppression drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1011-1019.
2. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P, et al. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 2047-2056.
3. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, et al. Association between proton pump inhibitors therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:225-233.
4. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1269-1281.
5. Jonarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhea and proton pump inhibitors therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1001-1010.
6. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012;7:50836.
7. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:452-460.
8. Biswal S. Proton Pump Inhibitors and Risk for *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Biomed J* 2014;37:178-183.
9. Barletta J, Sclar DA. Proton pump inhibitors increase the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection in critically ill patients. *Critical Care* 2014;18:714-720.
10. Drug Safety Communication- FDA *Clostridium difficile*-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/medWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanmedicalProducts/ucm290838.htm>
11. Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Rancel-Cordero A y col. Factores asociados con el desarrollo de la enfermedad por *Clostridium difficile* en un hospital de tercer nivel en México: estudio de casos y controles. *Rev Invest Clin* 2009;61:371-377.
12. Torres J, Cedillo R, Sánchez J, et al. Prevalence of *Clostridium difficile* and its cytotoxin in infants in Mexico. *J Clin Microbiol* 1984;20:274-275.
13. Ramírez-Rosales A, Cantu-Llanos E. Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77:60-65.
14. Solana de Lope J, Aguilera E, Vinageras J, et al. Pseudomembranous colitis: report of four cases. *Rev Gastroenterol Mex* 1997;62:113-116.

15. Remes-Troche JM. Diarrea asociada con infección por *Clostridium difficile*, ¿es tiempo de preocuparnos en México? Rev Gastroenterol Mex 2012;77:58-59.
16. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, et al. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J 2007;83:66-68.
17. Cahir C, Fahey T, Teeling M, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. Br J Clin Pharmacol 2010;69:543-552.
18. Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, et al. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in a Irish general hospital. Int J Clin Pract 2005;59:31-34.
19. Niklasson A, Bajor A, Bergendal L, et al. Overuse of acid suppressive therapy in hospitalised patients with pulmonary diseases. Respirat Med 2003;97:1143-1150.
20. Scagliarini R, Magnani E, Praticò A, et al. Inadequate use of acid suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. Dig Dis Sci 2005;50:2307-2311.
21. Ahrens D, Chenot JF, Behrens G, et al. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:1265-1271.
22. Avendaño JM, Jaramillo H, Rodríguez-Lomeli M y col. Inhibidores de secreción ácida gástrica para profilaxis de úlceras por estrés. Indicaciones apropiadas e inapropiadas y su impacto económico en un hospital de segundo nivel en Mexicali, B.C. Med Int Mex 2010;26:431-436.
23. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965;58:295-300.
24. Barletta JF, El-Ibiary SY, Davis LE, et al. Proton pump inhibitors and the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. Mayo Clin Proc 2013;88:1085-1090.
25. Eom CS, Park SM, Myung SK, et al. Use of acid suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. Ann Fam Med 2010;9:257-267.
26. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011;106:1209-1218.
27. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, et al. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:405-413.
28. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG, et al. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B₁₂). Ann Int Med 1994;120:211-215.
29. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:1165-1177.
30. Sierra F, Suarez M, Rey M, et al. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:545-553.
31. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. Arch Int Med 2010;170:784-790.
32. Williams C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001;15:511-521.
33. Agastya G, West BC, Callahan JM, et al. Omeprazole inhibits phagocytosis and acidification of phagolysosomes of normal human neutrophils *in vitro*. Immunopharmacol Immunotoxicol 2000;22:357-372.
34. Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, et al. A new mechanism for antiinflammatory actions of proton pump inhibitors-inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:74-81.
35. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, et al. Omeprazole treatment diminishes intra and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. Crit Care Med 2002;30:1118-1122.
36. Nerandzic M, Pultz MJ, Donskey CJ, et al. Examination of potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4133-4137.
37. Swaen G, van Amelsvoort L. A weight of evidence approach to causal inference. J Clin Epidemiol 2009;62:270-277.



Fisiología tiroidea

García-García C

Resumen

Las hormonas tiroideas tienen una amplia gama de funciones en nuestro organismo, con un importante papel, incluso desde la vida intrauterina. Con el tiempo se han reconocido nuevos participantes en la regulación de la función de este sistema endocrino; en el tirocito existen cuando menos cuatro transportadores de los micronutrientes necesarios para su función, tanto en la membrana basolateral como en la interface con el coloide. Otro de los nuevos participantes es el reconocimiento de transportadores de membrana de las hormonas tiroideas en las células blanco (mct-8 y oatp-1c1), que llevan sobre todo a la t4 al citoplasma para que, finalmente, sea activada por una deiodinasa (D2) y por último actúan al unirse a receptores nucleares específicos (α - β). Todos estos participantes integran uno de los sistemas biológicos de nuestra economía; además, se ha reconocido la existencia de varias enzimas que dependen del selenio y que dan protección a la célula tiroidea al eliminar los radicales libres de oxígeno que se originan en la peroxidación del yodo, lo que es un paso necesario en la síntesis de las hormonas tiroideas.

PALABRAS CLAVE: yodo, receptor, selenio, tirocito, transportador.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):569-575.

Thyroid physiology.

García-García C

Abstract

Thyroid hormones have a wide range of activities in human body, even since fetal life; there are new factors that have been associated in regulation of endocrine system. There are at least four micronutrients membrane transporters in the basolateral membrane and at the colloid interface of the thyroid cell, in target cells there have been recognized membrane transporters of thyroid hormones (mct-8 and oatp-1c1), they transport t4 to the cytoplasm for its activation by deiodinase (D2) and finally binds to specific nuclear receptors (alpha-beta). All these factors take part in one of the most complex human body's system. Also it has been proven that some enzymes depend on selenium to give protection to thyroid cell by eliminating free oxygen radicals originated by iodine peroxidation, which is an important step in thyroid hormone synthesis.

KEYWORDS: iodine; receptor; selenium; thyrocyte; transporter

Médico internista, Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, Toluca, Estado de México.

Recibido: 19 de abril 2016

Aceptado: junio 2016

Correspondencia

Dr. Carlos García García
doitorgarcia@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

García-García C. Fisiología tiroidea. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):569-575.

ANTECEDENTES

La glándula tiroides y las hormonas secretadas por ésta se consideran fundamentales para regular el crecimiento y desarrollo del ser humano. Estas hormonas son moléculas yodadas con participación funcional muy importante, incluso desde la vida intrauterina, en varios mecanismos del organismo; son fundamentales en el desarrollo cognitivo, participan en varios aspectos del metabolismo, en la producción de energía, tienen efectos en la fisiología cardiovascular y contribuyen a mantener la función del sistema músculo-esquelético, así como el metabolismo óseo, al ayudar al crecimiento ponderal armónico.

La complejidad funcional del sistema endocrino se ve reflejado en el actual conocimiento de la fisiología de la tiroides, en la que se realizan varios procesos, entre la síntesis de las hormonas, su liberación y su efecto final en las células blanco; para esto debe contarse con un tirocito estructural y totalmente funcional, así como con el aporte adecuado de dos micronutrientes (yodo y selenio); además de tener transportadores de membrana funcionales para los mismos, tanto en la membrana basolateral como en la interface con el coloide, donde debe haber cantidades adecuadas de tiroglobulina estructural, funcionalmente adecuadas, así como participación de múltiples enzimas, transportadores sanguíneos y de membrana que le permitan a la hormona activa reconocer los receptores nucleares, que finalmente se traducirán en información genómica específica para estas hormonas, por lo que muchos de los pasos señalados se analizan en esta revisión.

Tirocito

A diferencia de otras células del organismo, los tirocitos tienen en su membrana varias estructuras, así como enzimas intracelulares que le permiten

realizar su función básica; esto es, la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas (Figura 1).

El receptor para la hormona estimulante de la tiroides está unido a una proteína Gs, que activa a la adenilciclase para formar adenosín monofosfato cíclico, con lo que se logra la activación de las enzimas necesarias para la síntesis de tiroxina. También está considerado que un número de receptores están unidos a la proteína Gq con activación de fosfolipasa C y forman diacilglicerol e IP3 (trifosfato de inositol) como segundo mensajero para mantener el tropismo celular y el tamaño de la glándula. Este receptor está implicado en enfermedades inmunológicas y genéticas. Una porción de las asas extracelulares se considera el epítipo, que es reconocido por los anticuerpos que originan la enfermedad de Graves-Basedow.

Como parte de las enfermedades genéticas de la proteína G y sus receptores se han descrito mutaciones que activan o le dan menor actividad constitutiva a esta estructura, lo que origina hiper o hipotiroidismo neonatal.

El simporte de sodio-yodo es una glicoproteína de membrana que realiza el transporte activo de yodo al interior de la célula, incluso contra

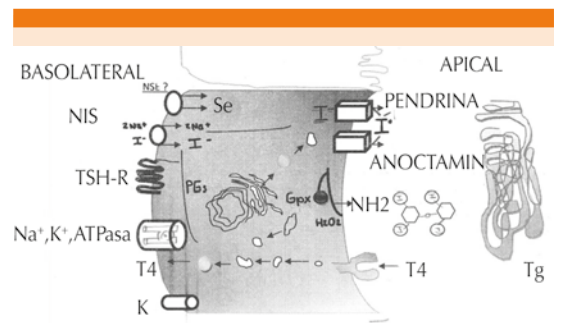


Figura 1. Célula tiroidea. NIS: simporte sodio-yodo; NSE: transportadores de selenio dependiente de sodio; PGs: proteína G estimulante; Gpx: glutatión peroxidasa; Tg: tiroglobulina.



un gradiente de concentración de 20 a 40 con respecto a la concentración plasmática. Este transportador está constituido por 618 a:a y está estructurado por 13 segmentos transmembrana; también se expresa en otros tejidos, como las glándulas mamarias y salivales, la mucosa gástrica y la placenta, lo que denota su importante papel en la mujer embarazada y lactante, que le proporciona yodo al bebé.

Entre las semanas 10 y 12 de gestación el feto expresa este transportador y puede acumular yodo en su tiroides. La manera en que se activa este transportador tiene que ver con el potencial de acción de la membrana celular, donde participa activamente la sodio-potasio ATPasa y, además, cuando menos dos canales de potasio (KCNQ1 y KCNE2), lo que crea el gradiente para el ingreso de yodo.

El selenio es otro oligoelemento considerado fundamental en la función tiroidea; de hecho, la tiroides es el órgano de nuestra economía que, por gramo de tejido, tiene la mayor concentración de este elemento. Existen evidencias de que el selenio es transportado dentro del tirocito por un sistema que también dependería del sodio, aunque no se ha aislado completamente del mismo.

Asimismo, el eflujo de yodo hacia el coloide depende cuando menos de varios canales; dos de ellos están identificado plenamente: pendrina y anoctamin.

La pendrina es un intercambiador de aniones multifuncional que permite la llegada del yodo al sitio de síntesis de las hormonas tiroideas; la anoctamin se clonó en 2008 y se ha demostrado que es un canal de cloro que se activa por calcio y que pertenece a una familia de cuando menos 10 miembros (aniones 1 a 10).

Otros de los constituyentes de la célula tiroidea que son fundamentales para su función son

varias enzimas, que además de las peroxidases, son miembros de las proteínas que dependen del selenio para su actividad (selenoproteínas). Estas enzimas tienen distribución en toda la célula, pero la mayor cantidad se ubica en la región de la interface célula-coloide. En su estructura tienen un segmento transmembrana n-terminal y un dominio globular de mayor tamaño en el citosol, con un centro activo de selenio-cisteína, que le proporciona mayor afinidad por sus sustratos e incremento en su actividad enzimática. Hasta la fecha se han identificado cerca de 25 genes que expresan estas proteínas y más de la mitad de éstas podrían tener relación con la función tiroidea y sus hormonas (Cuadro 1). Las funciones en que participan las mismas tienen que ver con la activación y degradación de las hormonas tiroideas (desiodinasas 1-3) y además, ayudan a mantener el estado redox del tirocito y eliminar peróxido de hidrógeno y otros radicales libres de oxígeno (ROS) que se forman en la peroxidación de iodo; así mismo, se ha mencionado que tienen un efecto antiinflamatorio local al expresar genes antiinflamatorios.

Un paso importante en la síntesis de las hormonas tiroideas es que el yodo requiere ser oxidado

Cuadro 1. Selenoproteínas

Desiodinasa 1	Es responsable de aproximadamente 80% de la T3 circulante (tiroides, hígado y riñones)
Desiodinasa 2	Cataliza la conversión de T4 en T3 en los tejidos (sistema nervioso central, placenta, tiroides, músculo cardíaco y esquelético)
Desiodinasa 3	Enzima inactivadora: convierte T4 en T3r y T3 en T2 (sistema nervioso central y placenta)
Glutatión peroxidasa (GPx 1-4)	Elimina el peróxido de hidrógeno al utilizar al glutatión como sustrato reductor
Tioridoxin reductasa (TR 1-3)	Protege del daño por radicales libres y ayuda a la expresión de genes antiinflamatorios

por las peroxidasa, que también se localizan en la interface célula-coloide y requieren la existencia de peróxido de hidrógeno, mismo que es formado en el sistema oxidativo de la célula tiroidea. El yodo oxidado es entonces organificado con residuos tirosil de la tiroglobulina, formando monoyodo-tirosina (MIT) o diyodo-tirosina (DIT), que mediante una reacción de acoplamiento forman tiroxinas T4 y T3. Luego, una o varias peptidasas separan a las hormonas tiroideas para que sean transportadas, al menos en parte, por MCT-8 y se liberen a la circulación sanguínea.

Yodo

Este oligoelemento es fundamental en la función tiroidea porque forma parte de la estructura de las hormonas tiroideas, por lo que se requiere un aporte externo, en promedio, de 150 µg diarios. En la mayor parte de los países, estos requerimientos son cubiertos de manera satisfactoria con la administración de sal yodada, pan y leche, que son los principales alimentos que lo contienen; sin embargo, como está señalado en un trabajo publicado en 2008, cerca de 2 mil millones de individuos en todo el mundo tienen un aporte insuficiente de yodo. La mayoría de estas personas se encuentra en el sudeste de Asia y en el África subsahariana. Esta deficiencia tiene repercusión en el crecimiento y desarrollo de los seres humanos, por lo que el aporte adecuado de yodo se considera la forma más frecuente de prevención del impedimento cognitivo en las personas en todo el mundo.

El yodo se absorbe rápidamente a nivel gástrico. Cuando un individuo tiene reservas de yodo adecuadas, sólo se absorbe 10% del yodo ingerido, que tiene una vida media plasmática de 10 horas; aproximadamente 90% del yodo se elimina por la orina. Un adulto sano tiene entre 15 y 20 mg de yodo, del que 70 a 80% se encuentra en la tiroidea; los requerimientos de éste se incrementan hasta 250 µg por día en la mujer gestante o

lactante. El bocio es el dato clínico clásico de la deficiencia de yodo.

Selenio

La glándula tiroidea también es el órgano que contiene la mayor cantidad de selenio por gramo de tejido de nuestro organismo. Este micronutriente lo descubrió el químico sueco Berzelius en 1817 y su relación fundamental con enfermedades en el ser humano se estableció en el decenio de 1980, cuando se descubrió que el aporte del mismo prevenía o disminuía los signos clínicos de la condrodistrofia (enfermedad de Kashin-Beck) y la rabdomiólisis juvenil (enfermedad de Keshan).

La relación entre selenio y tiroidea se estableció en el decenio de 1990 y este micronutriente se requiere para la activación de varias enzimas (selenocisteínas), mismas que tienen efecto antioxidante, puesto que eliminan los radicales libres que se forman en la peroxidación del yodo. Además, la tioredoxin reductasa tiene efectos antiinflamatorios, porque está implicada en la regulación de los factores de transcripción y otros genes de sustancias antiinflamatorias.

El aporte de selenio recomendado es de 1 µg por kilogramo de peso. Con el aporte adecuado se han reportado efectos benéficos en algunas enfermedades de la tiroidea. En pacientes con tiroiditis de Hashimoto y en mujeres embarazadas con anticuerpos antiperoxidasa circulantes, el aporte de selenio disminuye las concentraciones séricas de estos anticuerpos y mejora la estructura ultrasonográfica de la glándula tiroidea; asimismo, los suplementos de selenio disminuyen el porcentaje de tiroiditis posparto y el hipotiroidismo originados por esa afección. También se ha sugerido que en la enfermedad de Graves contribuye a lograr un estado eutiroideo más rápidamente.



Transportadores de membrana

Una vez que las hormonas tiroideas se liberan a la circulación sanguínea, son transportadas principalmente por una proteína específica: globulina fijadora de tiroxina, que las lleva hasta los órganos blanco. La tiroxina es la principal hormona liberada por la tiroides y se considera una prohormona. La liberación de T4 es mayor en una proporción de 4 a 1, en relación con la T3, que es la forma activa de estas hormonas. La globulina fijadora de tiroxina sufre modificaciones durante la gestación porque los estrógenos incrementan la síntesis de la misma en la zona hepática y además disminuyen el índice de degradación debido a que incorporan ácido siálico en su estructura, lo que incrementa la vida media de la proteína.

Antes se consideraba que las hormonas tiroideas penetraban en la célula por un mecanismo de difusión facilitada; sin embargo, en la actualidad se han reconocido varios transportadores en la membrana celular que realizan esta función (Cuadro 2). Estos transportadores tienen amplia distribución en nuestro organismo y recientemente se descubrió que el OATP 1c1 se considera el transporte principal de la T4 en la barrera hematoencefálica, así como en las células adyacentes a las neuronas (astrocitos); además se considera que el transportador MCT 8 es el que finalmente lleva la T3 a las células neuronales; incluso, la relevancia de este último transportador en la fisiología cerebral se

demonstró de manera importante por el papel causal condicionado por una mutación del gen Xq.13.2 en varones que padecen retardo psicomotor severo asociado con concentraciones anormales de hormonas tiroideas. Aunque en términos clínicos este síndrome está mencionado en la bibliografía desde 1944, después de la identificación de esta mutación se reconoció que se produce por la falta de transporte de T3 a las células neuronales (síndrome de Allan Herndon Dudley). Se ha reportado que las hormonas tiroideas regulan directa o indirectamente cerca de 500 genes del sistema nervioso central (Figura 2).

Una vez dentro de la célula blanco, la T4 es activada por la DIO2 para originar la hormona activa (T3), que actúa sobre los receptores nucleares cuando menos de dos tipos, alfa y beta, y forma heterodímeros con el receptor X retinoide (RXR); éstos posteriormente se fijan a regiones específicas de respuesta a hormonas tiroideas para regular la expresión genética y llevar la información final (Figura 3).

Cuadro 2. Transportadores de hormonas tiroideas

Transportador monocarboxilado 8 y 10	Se clonó en 1994; tiene homología estructural de 49% entre ambos
Polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP 1C1)	Constituido por 722 a.a. y 12 segmentos transmembrana
Transportador de aminoácido tipo L (LATs)	

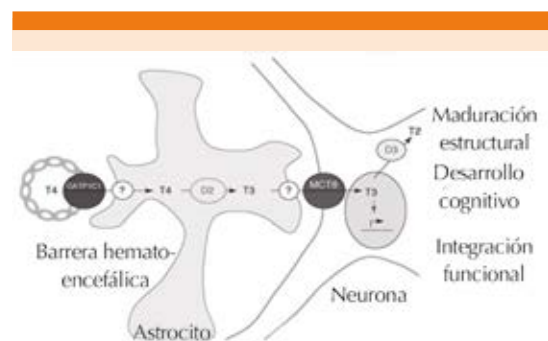


Figura 2. Las hormonas tiroideas regulan las células cercanas a las neuronas.

En la barrera hematoencefálica, el transportador OATP lleva la T4 a las células adyacentes a la neurona (astrocitos), que expresan D2 y activan a la T4 para formar T3; finalmente, mediante el MCT-8 la llevan a la neurona para regular varias funciones de la misma.

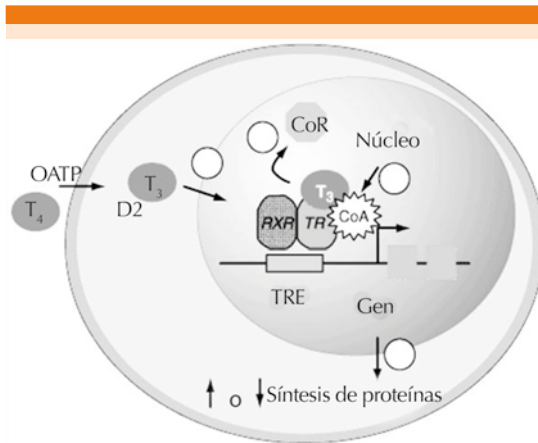


Figura 3. T4 en el proceso de respuesta a las hormonas tiroideas para regular la expresión genética. La T4 es introducida en muchas células por el transportador OATP 1C1, donde la D2 la transforma en T3, misma que se fija al receptor nuclear + receptor x retinoide y forman un heterodímero que se fija a los elementos de respuesta a la hormona tiroidea. CoR: correpresores; CoA: coactivadores.

CONCLUSIONES

Esta revisión menciona varios de los aspectos de la cada vez más compleja fisiología tiroidea; recalca la participación de diversas estructuras de membrana, tanto en el tirocito como en células blanco que participan en la síntesis, liberación y acción hormonal de la T3. Dos micronutrientes se consideran indispensables en la función adecuada de la célula tiroidea: el yodo, que forma parte de la estructura de las hormonas tiroideas, y el selenio, que forma parte de la estructura de algunas enzimas que activan o inactivan a las hormonas tiroideas. La función principal de las selenoproteínas es la eliminación de los radicales libres de oxígeno en el tirocito.

El impedimento en algún paso de este sistema ha permitido reconocer algunos trastornos fisiopatológicos, por ejemplo, mutaciones en el receptor de la hormona estimulante de la

tiroides o de la proteína G, a las que está asociado, pueden condicionar hiper o hipofunción debido a que se han identificado mutaciones que pueden dar actividad o inactividad constitutiva del propio receptor. El aporte inadecuado de yodo o selenio se traduce en función glandular inadecuada o predispone a nuestro organismo a ciertos trastornos clínicos. Asimismo, y aunque afortunadamente sólo se ha identificado una mutación en uno de los transportadores de la hormona tiroidea (MTC-8) como la causa de un síndrome devastador de déficit psicomotor severo, también se ha reconocido resistencia hormonal por mutaciones en los receptores nucleares de las hormonas tiroideas.

Recientemente se describieron dos síndromes: uno debido a la mutación en las enzimas dependientes de selenio, del gen SECISBP2, que origina menor síntesis de DIO2, lo que se traduce en impedimiento en la formación de T3 a una concentración normal requerida por la célula y que produce algunas manifestaciones de hipotiroidismo. El otro trastorno, descrito primeramente en un niño con hemangioma hepático, expresa mayor cantidad de la enzima DIO3, lo que origina degradación más rápida de las hormonas tiroideas, debido a que la concentración de secreción de la T4 en la zona de la tiroides no alcanza a cubrir los requerimientos de su metabolismo (hipotiroidismo consuntivo).

Los nuevos participantes en la regulación hormonal han permitido conocer cada vez con mayor exactitud la compleja fisiología de nuestro organismo, por lo que deberían ser la base para mejorar el tratamiento de las enfermedades tiroideas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stagnaro A, Rovet J. Maternal thyroid function in pregnancy—a tale of two tails. *Nature Rev Endocrinol* 2016;12:10-11.
2. Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for



- brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2010;24:29-38.
3. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:414-418.
 4. Drutel A, et al. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol* 2013;78:155-164.
 5. Gereben b, et al. Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:642-652.
 6. Schwartz CE. The MCT-8 thyroid hormone transporter and Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:307-321.
 7. Gliener D, et al. The propylthiouracil dilemma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:402-409.
 8. McAninch EA. The history and future of treatment of hypothyroidism. *Ann Intern Med* 2016;164:50-56.
 9. Pearce EN. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Obst Gyn* 2015;29:700-706.
 10. Tan EK. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obst Gyn* 2013;27:791-802.
 11. Chan GW, et al. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. *Nat Clin Practice Endocrinol* 2007;3:470-479.
 12. Heuer H, et al. Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinol* 2009;150:1078-1083.
 13. Silveira JC, et al. Pendrin and anoctamin as mediators of apical iodide efflux in thyroid cells. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:374-381.
 14. Patel J, et al. Delivery of maternal thyroid hormones in the fetus. *Trend Endocrinol Metab* 2011;22:164-170.
 15. Fu J. Inherited defects of thyroid hormone-cell-membrane transport: review of recent findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:434-441.
 16. Bernal J. Thyroid hormone transporters—functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:406-417.
 17. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:394-402.
 18. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:441-448.
 19. Herold KC. Endocrinology research—reflecting on the past decade and looking to the next. *Nat Rev Endoc* 2015;11:672-681.
 20. Dichtel LE, et al. Preventing and treating maternal hypothyroidism during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:389-394.
 21. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:160-170.
 22. Zimmermann MB. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008;372:1251-1262.
 23. Dohán O. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003;24:48-77.
 24. Larsen PR. The endocrinology of thyroid disease from 2005 to 2015. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:634-635.
 25. Kopp P. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinol Met* 2008;19:260-268.
 26. Negro R. Thyroid dysfunction and pregnancy: where are we five years later? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2629-2631.
 27. James SR. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:253-264.
 28. Refetoff S, et al. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:277-305.
 29. Visser WE, et al. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol* 2011;25:1-14.



Medio ambiente, contaminación y diabetes: ¿son especulaciones?

Rodríguez-Weber FL

Resumen

Un tema olvidado es la contribución del medio ambiente y la contaminación a la aparición de enfermedades como diabetes, lo que genera modificaciones bioquímicas y genéticas que ayudan a la manifestación de la enfermedad, por lo que retomamos este asunto para recordar la participación de estos elementos en la génesis de la diabetes mellitus y de otras enfermedades.

PALABRAS CLAVE: contaminación, medio ambiente, diabetes mellitus.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):576-579.

Environment, pollution and diabetes: speculations?

Rodríguez-Weber FL

Abstract

A forgotten space is the contribution of the environment and pollution in the development of diseases such as diabetes, generating biochemical and genetic changes that help the development of the disease, so we take again the subject to remember the participation of these elements in the genesis of diabetes mellitus and other diseases.

KEYWORDS: pollution; environment; diabetes mellitus

Profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 22 de junio 2016

Aceptado: julio 2016

Correspondencia

Dr. Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Weber FL. Medio ambiente, contaminación y diabetes: ¿son especulaciones? Med Int Méx. 2016 sep;32(5):576-579.



ANTECEDENTES

Como se sabe, la diabetes mellitus es una enfermedad de distribución universal, afecta a más de 366 millones de personas en todo el mundo y en estudios predictivos se estima que para 2030 existan 552 millones de enfermos en Asia, India, América Latina, África y Oriente Medio.¹

Con prevalencias de 31% en la isla de Nauru, 27% en Omán, Kuwait, Egipto; de 8% en Estados Unidos² y en México. La Encuesta Nacional de Salud 2012 mostró prevalencia de 9% de diabéticos conocidos, se estima que existe 1 y 0.5 pacientes diabéticos desconocidos por cada diabético conocido. Se tiene claro que esta prevalencia va en aumento, en especial en los países más pobres³ y hay que recordar que el costo económico es muy importante.

La Asociación Americana de Diabetes calcula que el costo en Estados Unidos en pacientes diabéticos es de 245 mil millones de dólares, de los que 176 mil millones corresponden a costos médicos directos y 69 mil millones a pérdidas por productividad,⁴ por lo que no es difícil imaginar la repercusión económica de esta enfermedad en las diversas regiones y países.

Es difícil desconocer la naturaleza multifactorial del origen de la diabetes mellitus tipo 2 al establecer su asociación con estilos de vida, nivel socioeconómico bajo, edad, obesidad, sedentarismo, carga glucémica en la dieta, estrés, sin olvidar los factores étnicos, genéticos y ambientales,^{5,6} por lo que no se tiene claro el peso de cada uno en la aparición de la enfermedad.

En relación con el medio ambiente, es claro que existen muchos factores que influyen, y si bien no se manifiesta como factor de causa directa, como se demuestra en algunos estudios, seguramente sí influye de manera indirecta en la aparición de la diabetes tipo 2 mediante

diversos mecanismos.⁷ Al revisar el tema de la contaminación ambiental observamos un aspecto importante para ser estudiado por parte de científicos y políticos; por ejemplo, al centrarnos en la contaminación de las efluentes industriales, residenciales y urbanas podremos detectar más de 3,000 sustancias contaminantes reconocidas por el programa de Medio Ambiente de la Organización de las Naciones Unidas, como compuestos orgánicos persistentes (*persitent organic pollutants*) y otros compuestos caracterizados por su acción teratogénica, disrupción endocrina, resistencia a la insulina, diabetes y bioacumulación en los tejidos. En conjunto con plaguicidas, disruptores endocrinos derivados de plástico, en particular los ftalatos y el bisfenol A, entre otros, se reconocen como causas indirectas generadoras de diabetes.⁸

A estas sustancias se les han referido diferentes mecanismos por los que favorecen la aparición de la diabetes y en muchos casos se explican por diferentes mecanismos, no necesariamente el clásico causa-efecto. Además, deben tenerse presentes algunas explicaciones de tipo biológico, como alteraciones del metabolismo de los lípidos, esteroides, mecanismo del transporte de la glucosa, perturbación del sistema endocrino, cambios en las vías de señalización de la insulina, antagonismo de receptores PPAR, inducción de TNF-alfa o bien en la expresión genética (Cuadro 1).

Existe información franca acerca de que el medio ambiente facilita o favorece la aparición de diabetes en cualquiera de sus variedades y sabemos que la predisposición genética propia de cada raza y de cada individuo, bajo la influencia de variables ambientales, modifica el metabolismo energético, lo que facilita las alteraciones bioquímicas y funcionales de las células, de manera que, tarde o temprano, favorecen la aparición de enfermedades como la diabetes mellitus. Realizar estudios que permitan demostrar la

Cuadro 1. Mecanismos de los compuestos orgánicos persistentes y la aparición de diabetes mellitus tipo 2

Alteración en el transporte de la glucosa

La activación del receptor de hidrocarburos aromáticos que se encuentran en algunos compuestos orgánicos persistentes generan cambios en la transcripción del transportador de glucosa (GLUT). También pueden generar cambios en la función del factor κ - β , que se relacionan con obesidad y diabetes. El bisfenol A afecta el transporte de glucosa *in vivo*⁹

Alteración en el metabolismo de los lípidos

Los compuestos orgánicos persistentes incrementan el riesgo de generar resistencia a la insulina y trastornos metabólicos en animales y humanos, pero no está claro si la adiposidad generada es efecto directo o indirecto mediado por alteración metabólica de algunos compuestos orgánicos persistentes

Alteraciones en la vía de señalización de la insulina

Las dioxinas alteran la secreción de insulina estimulada por glucosa a través de la vía de señalización AhR, mientras que los ftalatos lo hacen por los receptores nucleares, lo que afecta la diferenciación de los adipocitos y con ello el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina y diabetes¹⁰

Alteración en la acción de los estrógenos

El DDT y algunos de sus metabolitos son reconocidos agentes estrogénicos, que pueden intervenir en la deposición de lípidos y su consiguiente alteración metabólica

La inducción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

El TNF α participa en la resistencia a la insulina. Algunas de estas sustancias estimulan la expresión de este factor y de la lipoproteína lipasa¹¹

Cambios en la expresión genética

Algunas de estas sustancias están implicadas en el aumento o disminución de la expresión de genes participantes en la homeostasia y metabolismo de la glucosa, de lípidos y en la acción de la insulina; existen genes plenamente identificados que pueden ser afectados

causalidad del ambiente resulta muy difícil, tomando en cuenta la variabilidad genética y ambiental; pero sin lugar a duda, todos debemos trabajar para tratar de mantener un ambiente saludable, evitar modificarlo con contaminantes que puedan generar alteraciones que favorezcan que los sujetos padezcan enfermedades infecciosas, metabólicas, degenerativas y diversos tipos de cáncer. De la misma manera, las autoridades correspondientes deben crear métodos

que puedan predecir la repercusión ambiental en la salud de las comunidades, facilitando la toma de decisiones al otorgar autorizaciones y permisos de construcción, desecho de aguas y sustancias y manejo de éstas que permitan la mejor planeación del crecimiento urbano.

Este trabajo tiene el interés de desarrollar la inquietud de incrementar el conocimiento acerca de la diabetes mellitus tipo 2^{12,13} y los factores que pueden contribuir a que hoy tengamos una epidemia mundial de diabetes al señalar algunos aspectos pocos conocidos y difundidos acerca de cómo la contaminación y el medio ambiente también pueden contribuir al desarrollo de enfermedades; de éstas, explicar con más facilidad el hecho de que la diabetes mellitus tipo 2 esté diseminada en todo el mundo, con carácter epidémico,^{14,15} además de que todos los niveles socioeconómicos y socioculturales están afectados. ¿Y por qué no?, que este escrito sea el estímulo para que puedan realizarse estudios epidemiológicos y de experimentación *in vitro* e *in vivo* que nos aclaren con mayor detalle lo complejo del problema y permitan que tomemos conciencia acerca de la trascendencia de tener un medio ambiente saludable.

REFERENCIAS

1. Ramachandran A, Snehalatha C, Dharmaraj D, Viswanathan M. Prevalence of glucose intolerance in Asian Indians. Urban-rural difference of upper body adiposity. *Diabetes Care* 1992;15:1348-1355.
2. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults. United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:833-837.
3. Horton R. Diabetes-a global threat. *Lancet* 2009;373:1735.
4. American Diabetes Association. Yang W, Dall TM, Halder P, Gallo P, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013;36:1033-1036.
5. Kriska AM, Saremi A, Hanson RL, Bennett PH, et al. Physical activity, obesity, and the incidence of type 2 diabetes in a high-risk population. *Am J Epidemiol* 2003;158:669-675.
6. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes* 2004;53:34-38.



7. Lee DH, Lee IK, Jim SH, Steffes M, Jacobs DR Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2007;30:622-628.
8. Xu W, Wang X, Cai Z. Analytical chemistry of the persistent organic pollutants identified in the Stockholm Convention: A review. *Anal Chim Acta* 2013;790:1-13.
9. Olsén L, Lind L, Lind PM. Associations between circulating levels of bisphenol A and phthalate metabolites and coronary risk in the elderly. *Ecotoxicol Environ Saf* 2012;80:179-183.
10. Desvergne B, Feige J, Casals-Casas C. PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? *Mol Cell Endocrinol* 2009;304:43-48.
11. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389:610-614.
12. Ahadi M, Tabatabaeiyan M, Moazzami K. Association between environmental factor and risk of type 1 diabetes- a case-control study. *Endokrynol Pol* 2011;62:134-137.
13. Islam ST, Srinivasan S, Craig MR. Environmental determinants of type 1 diabetes: a role for overweight and insulin resistance. *J Paediatr Child Health* 2014;50:874-879.
14. Cornelis MC, Zaitlen N, Hu FB, Kraft P, Price AL. Genetic and environmental components of family history in type 2 diabetes. *Hum Genet* 2015;134:259-267.
15. Patel CJ, Chen R, Kodama K, Ioannidis JP, Butte AJ. Systematic identification of interaction effects between genome- and environment-wide associations in type 2 diabetes mellitus. *Hum Genet* 2015;132:495-508.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Tratamiento con amantadina y zolpidem de un estado de mínima conciencia secundario a lesión axonal difusa

Carrillo-Esper R¹, Flores-Rivera OI², Díaz-Ponce Medrano JA³, Peña-Pérez CA⁴, Romero-González JP⁵, Cruz-Santana J⁵, Arrendo-Ruiz P⁶, Díaz-Mendoza A⁷, Otero-Méndez N⁸, Palacios-Castañeda A⁸

Resumen

El traumatismo craneoencefálico grave puede condicionar alteraciones de la conciencia, como un estado de mínima conciencia o un estado vegetativo persistente. Las estrategias farmacológicas están dirigidas a mejorar la recuperación neurológica de estos pacientes. Las vías dopaminérgicas tienen un papel fundamental en el despertar de estos pacientes. Comunicamos el caso de un paciente con estado de mínima conciencia, secundario a traumatismo craneoencefálico grave, que respondió de manera favorable al tratamiento con medicamentos prodopaminérgicos: amantadina más zolpidem. A pesar de la evidencia científica disponible, se necesita más investigación para aclarar el papel del tratamiento farmacológico con amantadina más zolpidem en estados vegetativos y mínimamente conscientes; aunque en la actualidad esta combinación tiene buen posicionamiento como estrategia farmacológica.

PALABRAS CLAVE: amantadina, zolpidem, recuperación neurológica, traumatismo craneoencefálico, lesión axonal difusa.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):580-588.

Treatment of a minimally conscious state secondary to a diffuse axonal lesion based on amantadine and zolpidem.

Carrillo-Esper R¹, Flores-Rivera OI², Díaz-Ponce Medrano JA³, Peña-Pérez CA⁴, Romero-González JP⁵, Cruz-Santana J⁵, Arrendo-Ruiz P⁶, Díaz-Mendoza A⁷, Otero-Méndez N⁸, Palacios-Castañeda A⁸

Abstract

Traumatic brain injury often causes disorders of consciousness such as a minimally conscious or vegetative states. Pharmacologic strategies have been advocated to enhance the neurologic recovery in these patients. Dopaminergic pathways play a significant role in arousal. We report the case of a patient with a minimally conscious state secondary to severe traumatic brain injury, who had response to the prodo-

¹ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Profesor de la Escuela Médico Naval. Jefe de UTI de la Fundación Clínica Médica Sur.

² Medicina Interna, Escuela Médico Naval. Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Fundación Clínica Médica Sur.

³ Director de la Escuela Médico Naval.

⁴ Medicina Interna, Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Escuela Médico Naval. Jefe del Servicio de Terapia Intensiva, Hospital General Naval de Alta Especialidad. Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

⁵ Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Fundación Clínica Médica Sur.

⁶ Anestesiología, Hospital General de México.

⁷ Residente de Medicina Interna, Hospital General Naval de Alta Especialidad.

⁸ Cadete estudiante de Medicina, Escuela Médico Naval.

Recibido: 19 de noviembre 2015

Aceptado: abril 2016

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Flores-Rivera OI, Díaz-Ponce Medrano JA, Peña-Pérez CA y col. Tratamiento con amantadina y zolpidem de un estado de mínima conciencia secundario a lesión axonal difusa. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):580-588.



paminergic drug amantadine plus zolpidem. Despite the scientific evidence available, further research is necessary to clarify the role of pharmacotherapy with amantadine plus zolpidem in the treatment of vegetative and minimally conscious states, but this combination has been positioning as a hopeful pharmacological strategy.

KEYWORDS: amantadine; zolpidem; neurological recovery; traumatic brain injury; diffuse axonal injury

Correspondence

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

La lesión cerebral aguda, independientemente de su causa, está relacionada con incremento en la morbilidad y mortalidad a corto y largo plazos. Se estima que en Estados Unidos ocurren 52 mil muertes asociadas con traumatismo craneoencefálico (TCE) cada año y muchos de los supervivientes quedan con algún tipo de secuela.¹ Estas estadísticas son muy similares en la Unión Europea, donde se estima que cerca de 7.1 millones de personas tienen secuelas incapacitantes secundarias a un traumatismo craneoencefálico.² No se cuenta con un registro adecuado de lo que sucede en los países de economías emergentes, pero aparentemente es muy similar. La lesión axonal difusa (LAD) es el mecanismo de daño en 40% de los casos de traumatismo craneoencefálico, por lo que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las lesiones cerebrales secundarias a esta entidad.³

Las principales estructuras anatómicas implicadas en el traumatismo craneoencefálico son la materia blanca parasagital de la corteza cerebral, el cuerpo calloso y la unión pontomesencefálica adyacente a los pedúnculos cerebrales superiores. La ruptura de las subunidades neurofilamentosas en el citoesqueleto axonal debido a la aceleración y desaceleración son la causa del déficit que se reporta en estos pacientes. En términos microscópicos se identifica degeneración

axonal tipo walleriana⁴ y existe reducción en el intercambio de dopamina por el daño celular en la zona del mesencéfalo.³ Los pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) y lesión axonal difusa tienen cambios que pueden identificarse en la tomografía axial computada o en resonancia magnética. La lesión axonal difusa tiene diversas manifestaciones clínicas, de las que destacan el estado de mínima conciencia, estado vegetativo, déficit cognitivo, alteraciones en la memoria y disminución en la capacidad para procesar la información.^{4,5}

En las primeras horas después de un TCE, las concentraciones de catecolaminas se incrementan de manera significativa en el líquido cefalorraquídeo y en estudios experimentales se ha demostrado que disminuyen de manera paulatina; incluso se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de norepinefrina se relacionan directamente con los niveles de la escala de coma de Glasgow y con el desenlace, luego de un TCE.^{6,7}

La recuperación de la conciencia después de una lesión cerebral grave es un problema de salud mundial. Existe incremento paulatino de reportes de recuperación muy tardía del habla, el lenguaje, la memoria y demás funciones cognitivas; estos casos aportan evidencia acerca del beneficio de los medicamentos con efectos dopaminérgicos, serotoninérgicos y noradre-

nérgicos. Las lesiones cerebrales graves que producen alteraciones en el estado de conciencia tienen causas diferentes, pero es común la sobreposición de alteraciones estructurales y funcionales en las estructuras cerebrales específicas en estos síndromes clínicos llamados trastornos de la conciencia (Figura 1).⁸

El objetivo de este trabajo es comunicar la evidencia reciente relacionada con el tratamiento con la combinación de amantadina y zolpidem de estados de conciencia alterada posteriores a TCE.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años de edad, de profesión ingeniero, sin antecedentes de relevancia del padecimiento, que tuvo lesiones graves por atropellamiento, con traumatismo craneoencefálico grave (escala de coma de Glasgow 5), contusión pulmonar, contusión abdominal sin

daño a órganos intraabdominales, fractura y luxación del hombro izquierdo, fractura del cúbito y la tibia izquierdos. Se le realizó tomografía del cráneo, en la que se observó edema cerebral difuso, por lo que se le indujo coma barbitúrico durante tres días y se le iniciaron medidas de protección cerebral para evitar lesión cerebral secundaria.

Luego de dos semanas de vigilancia en la unidad de terapia intensiva, permaneció en estado de mínima conciencia, por lo que se le realizó resonancia magnética (Figura 2), en la que se observó daño axonal difuso; también se le realizó electroencefalograma (Figura 3), que reportó disfunción córtico-subcortical difusa, y se le practicó traqueotomía y gastrostomía percutánea. Con el diagnóstico de estado de mínima conciencia se decidió iniciar tratamiento con amantadina 150 mg por sonda nasogástrica cada 12 horas y zolpidem 10 mg cada 24 horas. A partir de las 72 horas de iniciado el tratamiento el paciente tuvo recuperación progresiva del estado de conciencia, interactuando con el medio y comunicándose (escala de coma de Glasgow 15). Un segundo electroencefalograma evidenció mejoría de la actividad eléctrica con ritmo alfa-beta. Por lo anterior se continuó con el tratamiento y se le inició programa de reha-

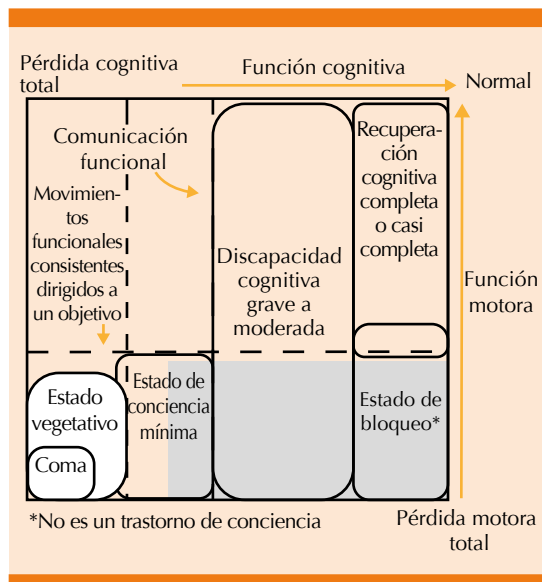


Figura 1. Alteraciones del estado de conciencia de acuerdo con el desenlace después de las lesiones cerebrales agudas. El cuadro gris muestra la región de incertidumbre para establecer el diagnóstico del nivel cognitivo y del estado de conciencia.

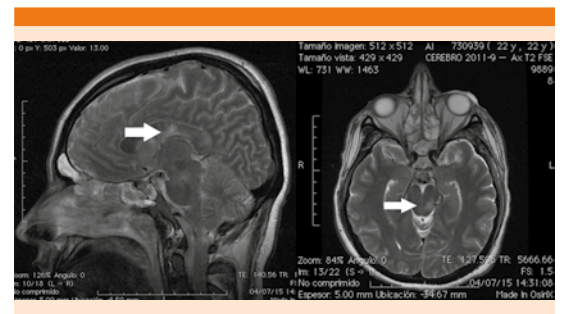


Figura 2. Resonancia magnética en la que se observan lesiones desmielinizantes características de daño axonal difuso en la zona del cuerpo caloso, puente y mesencéfalo (flechas).



Figura 3. Electroencefalogramas de paciente con estado de mínima conciencia, en los que se observa: **A.** Patrón delta-teta difuso, estadio III de la escala de Synek, compatible con disfunción córtico-subcortical difusa. **B.** Después del tratamiento con amantadina y zolpidem; se observa disminución de la disfunción córtico-subcortical leve.

bilitación física y foniatría. En la actualidad, el enfermo mantiene autosuficiencia, pero persiste con alteraciones en la memoria.

DISCUSIÓN

Se ha consolidado una fuerte evidencia científica en relación con las alteraciones anatómicas asociadas con estado vegetativo persistente y de mínima conciencia después de una lesión encefálica grave, así como las alteraciones subyacentes, que producen discapacidad cognitiva de moderada a grave.^{9,10} Los estudios *postmortem* de pacientes que se mantenían en estado vegetativo persistente identificaron una amplia difusión de muerte neuronal a través del tálamo como principal hallazgo después de anoxia o lesión axonal difusa, lo que produce ruptura de las conexiones en la materia blanca.¹¹ En un subnúcleo específico del tálamo se encuentra la mayor pérdida neuronal después de lesiones multifocales o globales, luego de una lesión cerebral traumática.

En particular, el núcleo talámico central (núcleo intralaminar y núcleo paralaminar relacionado) muestra pérdida neuronal progresiva después de la lesión traumática y, en algunos casos, se ha demostrado el mismo daño en lesiones hipóxico-

isquémicas. La progresión en la gravedad de la discapacidad corresponde a la pérdida neuronal a través del eje rostro-caudal: la región intralaminar anterior y las áreas que lo rodean muestran de manera inicial pérdida de volumen, que se asocia con discapacidad moderada; mientras que la pérdida neuronal en el núcleo ventral y lateral del tálamo central (grupo posterior intralaminar) condiciona discapacidad más grave e incluso, estado de mínima conciencia y estado vegetativo. Este daño progresivo y persistente del núcleo central del tálamo es condicionado por la geometría neuronal, que tiene gran conectividad de punto a punto entre los dos hemisferios. El tálamo central recibe proyecciones ascendentes del tronco cerebral-prosencefalo (sistemas de excitación) que controlan la actividad de muchas neuronas corticales y talámicas durante el ciclo sueño-vigilia. El tálamo central está inervado por los sistemas aferentes colinérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos del tronco cerebral.⁸ Estas mismas neuronas también están inervadas por proyecciones descendentes desde la corteza frontal y realizan las funciones ejecutoras.

Hoy día, los estudios han reportado evidencia suficiente de la importancia que tiene la desconexión de neuronas en el tálamo central y las alteraciones en la conciencia. Existe clara vulnerabilidad del cerebro anterior con la pérdida neuronal por lesiones cerebrales (Figura 4). Las conexiones punto a punto del tálamo central con la corteza cerebral (sobre todo las conexiones del área frontal a la prefrontal)¹² tienen proyecciones al cuerpo estriado, que regresan a través de las proyecciones del globo pálido. Estas proyecciones del tálamo central (del núcleo lateral central y del núcleo parafascicular) inervan de manera difusa el cuerpo estriado y se proyectan sobre las neuronas espinosas medianas (NEM), que funcionan como neuronas de salida de la estructura.¹³

Estas proyecciones desde las neuronas talámicas centrales usan glutamato con neurotransmisor

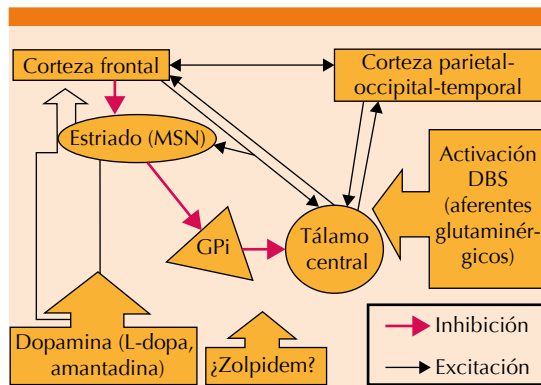


Figura 4. Modelo del mesocircuito que se centra en el papel modulador del cerebro anterior en la dinámica córtico-talámica y los efectores de amantadina y zolpidem.

con liberación sináptica, además de que tienen efecto modulador en la actividad del cuerpo estriado. Las neuronas espinosas medianas representan un punto de vulnerabilidad en el mesocircuito del cerebro anterior porque son la clave para mantener la actividad en el cerebro anterior a través de sus proyecciones inhibitorias al globo pálido, que, a su vez, inhibe al tálamo. Las neuronas espinosas medianas tienen propiedades intrínsecas de la membrana celular, que las mantienen por debajo de su umbral de disparo, a menos que exista un alto nivel de actividad sináptica espontánea surgida de las entradas corticoestriales y talamoestriales, además de concentración alta de dopamina.¹⁴

Cuando existe lesión axonal difusa después de una lesión cerebral de cualquier tipo, es lógico encontrar que la actividad sináptica excitatoria se reduzca de manera considerable. Bajo estas circunstancias existe inactividad de las proyecciones excitatorias directas del cuerpo estriado, que vienen desde el tálamo central, y de las entradas corticoestriadas, lo que condiciona que no exista estimulación de las neuronas espinosas medianas. Lo observado en los cambios

del metabolismo en la zona regional después de lesiones cerebrales agudas, además de las respuestas específicas a intervenciones farmacológicas y electrofisiológicas en pacientes con lesiones cerebrales y las variaciones normales en el estado cerebral, es consistente con el modelo de mesocircuito explicado previamente.¹⁵ Este mismo patrón de baja regulación metabólica cerebral en el cerebro anterior se correlaciona de manera directa con el grado de la lesión axonal difusa, por lo que la prescripción de agentes dopaminérgicos podría mejorar y facilitar la recuperación.¹⁶

Los medicamentos capaces de activar las vías dopaminérgicas han mostrado resultados satisfactorios al mejorar las condiciones cognitivas y el despertar en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave y moderado.¹⁷ Los efectos de la amantadina en estas vías bioquímicas pueden proteger, preservar, o ambas, la función de las células. La amantadina es una amina tricíclica soluble en agua que tiene efectos en la síntesis, acumulación, liberación y recaptura de catecolaminas en el sistema nervioso central. Se absorbe rápidamente, pero no se metaboliza; se excreta en 90% sin cambios por la orina y su eliminación y vida media es de 9.7 a 14.5 horas;¹⁸ la distribución es a través de todos los tejidos del cuerpo, incluido el sistema nervioso central. El pico de concentración plasmática ocurre 1 a 4 horas después de su administración. La amantadina ocasiona liberación de dopamina desde las neuronas centrales, facilita la liberación de dopamina por los impulsos nerviosos y retrasa la recaptación de dopamina por las células neurales. También tiene efecto antagonista en los receptores NMDA (N-metil D-aspartato), que contribuye al efecto neuroprotector después del daño agudo.¹⁹ La amantadina se identificó de manera inicial como agente antiviral, demostrando su efectividad incluso en la profilaxis de la influenza; en la actualidad se prescribe como parte del tratamiento de la enfermedad



de Parkinson, fundamentalmente de los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolépticos.

Por lo general se acepta que la amantadina actúa de manera presináptica para favorecer la liberación e inhibir la recaptura de dopamina.²⁰

La reintegración neuronal durante la fase de recuperación después de una lesión cerebral aguda puede facilitarse con la estimulación de los patrones neuronales mediante tratamiento dirigido. Está demostrado de manera clara el grado de alivio y recuperación a largo plazo en animales en los que se administraron agonistas de catecolaminas.¹⁹

Puede resultar paradójico pensar que un medicamento originalmente diseñado para inducir el sueño también puede mejorar el estado motor, funcional y cognitivo en pacientes con mínima conciencia. Zolpidem es un medicamento que mejora la actividad del transmisor químico inhibitorio del cerebro (ácido γ -aminobutírico, GABA);^{21,22} esto se basa en estudios de imagen que han demostrado que la corteza frontal y el tálamo están muy activos cuando el paciente recibe zolpidem y están muy inactivos cuando no se administra zolpidem. Esto sucedió debido a la observación casual de una paciente de 48 años de edad que se mantuvo en estado de mínima conciencia durante dos años debido a daño cerebral por intento suicida; no podía moverse, ni hablar, pero sí lograba entender lo que se le decía. Durante su evolución, y por padecer insomnio, se le prescribió zolpidem como hipnótico; posterior a la administración del fármaco se observó que podía comunicarse, comer y moverse sin asistencia.

El daño cerebral extenso en la corteza condiciiona pérdida de la comunicación entre las regiones corticales y las áreas subcorticales, así como las proyecciones excitatorias, desde la corteza hacia el cuerpo estriado, que envía proyecciones

inhibitorias al globo pálido; cuando éstas no son inhibidas por el cuerpo estriado, el globo pálido inhibe al tálamo. El efecto real es la pérdida de estas proyecciones excitatorias desde la corteza después de una lesión cerebral aguda, lo que ocasiona de manera directa la inhibición del tálamo. Para restaurar la función cerebral normal es fundamental evitar la inhibición, porque el tálamo es una de las principales vías aferentes a la corteza cerebral. Zolpidem es un estimulador particular de receptores GABA alpha 1, que se expresan de manera inhibitoria en las neuronas del globo pálido; por tanto, zolpidem bloquea las entradas inhibitorias desde el globo pálido hasta el tálamo y permite que el tálamo excite la corteza y ayude a restaurar las funciones cognitivas y motoras.¹⁴

Estos medicamentos facilitan la estimulación de las neuronas espinosas medianas y modulan de manera directa las neuronas corticales frontales; probablemente también restauran la actividad del cerebro anterior en las conexiones de bucle de la corteza frontal, cuerpo estriado, cuerpo pálido y tálamo central. Este modelo provee el contexto necesario para entender el efecto paradójico que se produce con zolpidem (hipnótico, no benzodiazepínico que potencializa el efecto del receptor GABA_A) al mejorar el comportamiento, conciencia y conducta interactiva en los pacientes con lesiones cerebrales graves.^{24,25} El efecto directo de zolpidem puede ocurrir en la zona del globo pálido, que produce liberación de la inhibición tónica del tálamo central, además de reducción en la respuesta excitatoria, lo que conduce a un cierre de la respuesta inhibitoria de las neuronas espinosas medianas. Se ha demostrado plenamente la gran expresión de receptores GABA_A en el globo pálido y los estudios apoyan el efecto de zolpidem.²⁶

El perfil toxicológico de la amantadina es favorable, sobre todo al compararse con los agonistas adrenérgicos como L-dopa, anfetaminas o me-

tilfenidato. Los principales efectos secundarios están relacionados directamente con su mecanismo de acción y se manifiestan como alteraciones en el comportamiento. Estos síntomas incluyen: insomnio, sueños vívidos (violentos), anorexia, alucinaciones, irritabilidad, nerviosismo, agitación, desorganización del pensamiento, psicosis, hiperactividad, agresión, delirio y depresión.²⁷ Por lo regular, los síntomas disminuyen al reducir la dosis. La amantadina afecta el umbral de convulsiones, aumentan con dosis bajas y dosis mayores de 400 mg pueden producir convulsiones. La sobredosis de amantadina puede ocasionar arritmias cardíacas; debe ajustarse la dosis de acuerdo con la función renal y la interrupción repentina de la dosis puede precipitar síndrome neuroléptico maligno.

La evidencia científica respecto a la prescripción de amantadina y zolpidem en los pacientes con lesión axonal difusa después de un traumatismo craneoencefálico es prometedora. En 2002 se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en 35 pacientes con traumatismo craneoencefálico y lesión axonal difusa. Se les administró amantadina durante las primeras seis semanas después de la lesión y placebo durante las siguientes seis semanas, lo que demostró mejoría estadísticamente significativa en todas las escalas cognitivas y funcionales y no ocurrió lo mismo durante el tratamiento con placebo.²⁸ Los resultados fueron muy similares a lo reportado por Cárdenas y colaboradores; sin embargo, demostraron que no existe diferencia en el tiempo de inicio de amantadina, siempre y cuando sea en las primeras 12 semanas después de la lesión.²⁹

En los últimos años, los estudios han demostrado resultados similares. Giacino realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, en tres países. Logró incluir a 184 pacientes que estaban en estado de mínima conciencia o vegetativo persistente entre 4 y 16 semanas después de un traumatismo

craneoencefálico. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria para recibir amantadina o placebo durante cuatro semanas. La recuperación neurológica fue significativamente más rápida en el grupo con amantadina que el grupo con placebo, por lo que se concluyó que si bien no es posible saber aún si amantadina tiene algún efecto a largo plazo, sí acelera la tasa de recuperación de estos pacientes, con lo que de alguna manera se reducen los costos por estancia hospitalaria de sujetos en rehabilitación, por lo que la amantadina sugiere un importante avance en el tratamiento de estos pacientes.³⁰ En un estudio reciente se evaluó la prescripción de amantadina en pacientes con irritabilidad o agresión en la fase de recuperación después de un traumatismo craneoencefálico. Se reportó reducción en los grados de irritabilidad y agresión, de acuerdo con la escala de neuropsiquiatría de irritabilidad y agresión (NPI-I, NPI-A).³¹

En el Reino Unido, Clauss reportó por primera vez el caso de tres pacientes en estado vegetativo persistente que mejoraron luego de la administración de zolpidem,³² lo que resultó un hallazgo decisivo para implementar en la fase de rehabilitación de este tipo de pacientes. El autor especificó la eficacia y los mecanismos del medicamento en un estudio preliminar, además de demostrar su efectividad en la rehabilitación de pacientes en estado vegetativo.³³ Esta situación creó la preocupación para determinar los mecanismos por los que zolpidem puede despertar a los pacientes en estado vegetativo y las indicaciones precisas de su administración.^{34,35}

Existen pocos estudios clínicos acerca de la prescripción de zolpidem; no obstante, en todos se observaron resultados similares. En China, en 2014 se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron 165 pacientes en estado vegetativo persistente; se formaron grupos de acuerdo con el área cerebral afectada y se les dio seguimiento con índice de actividad cerebral por medio de tomografía computada de emisión monofotónica.



En los pacientes que recibieron la dosis habitual de zolpidem se incrementó el índice cerebral una hora después de su administración. Los autores concluyeron que zolpidem es efectivo para restaurar la función cerebral en pacientes en estado vegetativo después de una lesión cerebral, sobre todo en los que tienen lesiones cerebrales no dependientes del tallo.³³ Whyte encontró repuesta global de 5% en pacientes con lesiones cerebrales y daño axonal difuso después de la administración de zolpidem.³⁶

CONCLUSIONES

Las secuelas neurológicas de un traumatismo craneoencefálico grave pueden llegar a ser catastróficas, en especial cuando se produce el estado de mínima conciencia o vegetativo. La combinación de amantadina y zolpidem parece ser una opción adecuada en el tratamiento de estos enfermos.

REFERENCIAS

1. Selassie AW, Zaloshnja E, Langlois JA, Miller T, et al. Incidence of long-term disability following traumatic brain injury hospitalization, United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil* 2008;23:123-131.
2. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:255-268.
3. Meythaler J, Peduzzi J, Eleftheriou E, Novack T. Current concepts: diffuse axonal injury—associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1461-1471.
4. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, et al. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989;15:49-59.
5. Povlishock JT, Erb DE, Astruc J. Axonal response to traumatic brain injury: reactive axonal change, deafferentation, and neuroelasticity. *J Neurotrauma* 1992;9:189-200.
6. Bakay RA, Sweeney KM, Wood JH. Pathophysiology of cerebrospinal fluid in head injury: Part 1. Pathological changes in cerebrospinal fluid solute composition after traumatic injury. *Neurosurgery* 1986;18:234-243.
7. Hamill RW, Woolf PD, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury. *Ann Neurol* 1987;21:438-443.
8. Schiff ND. Recovery of consciousness after severe brain injury: the role of arousal regulation mechanisms and some speculation on the heart-brain interface. *Cleve Clin J Med* 2010;77:27-33.
9. Scannell JW, Burns GA, Hilgetag CC, O'Neil MA, Young MP. The connectional organization of the cortico-thalamic system of the cat. *Cereb Cortex* 1999;9:277-299.
10. Castaigne P, Lhermitte F, Buge A, Escourrolle R, et al. Paramedian thalamic and midbrain infarct: clinical and neuropathological study. *Ann NY Acad Sci* 2008;1129:105-118.
11. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after acute insult. *Brain* 2000;123:1327-1338.
12. Morel A, Liu J, Wannier T, Jeanmonod D, Rouiller EM. Divergence and convergence of thalamocortical projections to premotor and supplementary motor cortex: a multiple tracing study in the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 2005;21:1007-1029.
13. Deschenes M, Bourassa J, Parent A. Striatal and cortical projections of single neurons from the central lateral thalamic nucleus in the rat. *Neuroscience* 1996;72:679-687.
14. Grillner S, Hellgren J, Ménard A, Saitoh K, Wikström MA. Mechanisms for selection of basic motor programs roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci* 2005;28:364-370.
15. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010;33:1-9.
16. Kato T, Nakayama N, Yasokawa Y, Okumura A, et al. Statistical image analysis of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24:919-926.
17. Zafonte RD, Lexell J, Cullen N. Possible applications for dopaminergic agents following traumatic brain injury: part 2. *J Head Trauma Rehabil* 2001;16:112-116.
18. Macchio GJ, Ito V, Sahgal V. Amantadine induced coma. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:1119-1120.
19. Zafonte RD, Lexell J, Cullen N. Possible applications for dopaminergic agents following traumatic brain injury: part 2. *J Head Trauma Rehabil* 2001;16:112-116.
20. Gianutsos G, Stewart C, Dunn JP. Pharmacological changes in dopaminergic systems induced by long-term administration of amantadine. *Eur J Pharmacol* 1985;110:357-361.
21. Brefel-Courbon C, Payoux P, Ory F, Sommet A, et al. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol* 2007;62:102-105.
22. Williams ST, Conte MM, Goldfine AM, Noirhomme Q, et al. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *ELife* 2013;2:01157.
23. Schiff ND, Posner JB. Another "awakenings". *Ann Neurol* 2007;62:5-7.
24. Cohen SI, Duong TT. Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:229-231.
25. Williams ST, Conte MM, Kobylarz EJ, Hersh JE, et al. Quantitative neurophysiologic characterization of a paradoxical response to zolpidem in a severely brain-injured human

- subject. Program No. 541.6/R9. 2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009. Online.
26. Chen L, Savio Chan C, Yung WH. Electrophysiological and behavioral effects of zolpidem in rat globus pallidus. *Exp Neurol* 2004;186:212-220.
 27. Gualtieri T, Chandler M, Coons TB, Brown LT. Amantadine: a clinical profile for traumatic brain injury. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:258-270.
 28. Meythaler JM, Brunner R, Johnson A, Novack TA. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J Head Trauma Rehabil* 2002;17:300-313.
 29. Cardenas DD, McLean A. Psychopharmacologic management of traumatic brain injury. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1992;3:273-290.
 30. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012;366:819-826.
 31. Hammond F, Bickett AK, Norton JH, Pershad R. Effectiveness of amantadine hydrochloride in the reduction of chronic traumatic brain injury irritability and aggression. *J Head Trauma Rehabil* 2014;29:391-399.
 32. Du B, Shan A, Zhang Y, Zhong X, et al. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci* 2014;347:178-182.
 33. Du B, Shan AJ, Yang D. Induced arousal following zolpidem treatment in a vegetative state after brain injury in 7 cases: analysis using visual single photon emission computerized tomography and digitized cerebral state monitor. *Neural Regen Res* 2008;3:94-96.
 34. Hovda DA, Lee SM, Smith ML, et al. The neurochemical and metabolic cascade following brain injury: moving from animal models to man. *J Neurotrauma* 1995;12:903-906.
 35. Witte OW, Stoll G. Delayed and remote effects of focal cortical infarctions: secondary damage and reactive plasticity. *Adv Neurol* 1997;73:207-227.
 36. Whyte J, Rajan R, Rosenbaum A, Katz D, et al. Zolpidem and restoration of consciousness. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:101-113.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Rabdomiólisis por ejercicio

Morales-Hernández AE¹, Pérez-Rodríguez RR¹, Hernández-Salcedo DR², Valencia-López R³

Resumen

La rabdomiólisis es una enfermedad caracterizada por daño celular del músculo esquelético, donde se libera material tóxico intracelular hacia la circulación sistémica. Entre las causas están las traumáticas, isquémicas, farmacológicas, tóxicas, metabólicas o infecciosas. Éstas provocan daño a las células del músculo esquelético e influyen en la integridad de la membrana plasmática, sarcolema y conducen a la liberación de material tóxico. La vía patogénica final es común e incluye aumento en el calcio ionizado libre en el citoplasma. El aumento del calcio citoplásmico inicia una compleja red de procesos intracelulares, como la activación de la fosfolipasa A2, la contracción prolongada de las células musculares, la disfunción mitocondrial y la producción de especies reactivas de oxígeno, que a la larga promueven daño celular muscular y liberación de diversas sustancias a la circulación sistémica, lo que provoca las manifestaciones clínicas. La fisiopatología de la lesión renal aguda se caracteriza por vasoconstricción renal e isquemia, acumulación de mioglobina en el túbulo contorneado distal y acción citotóxica directa de la mioglobina sobre las células epiteliales en el túbulo contorneado proximal. La disfunción endotelial y la inflamación local contribuyen al daño tisular y disfunción orgánica. El tratamiento de la insuficiencia renal inducida por rabdomiólisis consiste en la rehidratación agresiva y puede ser eficaz en pacientes con una forma leve de la enfermedad. Sin embargo, en pacientes con acidosis metabólica severa y disfunción renal severa relacionada con mioglobinuria se requiere diálisis.

PALABRAS CLAVE: rabdomiólisis, lesión renal aguda, mioglobina, creatinina.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):589-595.

Rhabdomyolysis due to exercise.

Morales-Hernández AE¹, Pérez-Rodríguez RR¹, Hernández-Salcedo DR², Valencia-López R³

Abstract

Rhabdomyolysis is a disease characterized by skeletal muscle cell damage where intracellular toxic material is released into the systemic circulation. Among the causes are traumatic, ischemic, drug, toxic, metabolic or infectious. These causes damage to skeletal muscle cells by influencing the integrity of the plasma membrane, sarcolemma, and leads to the release of toxic material. The final pathogenic pathway is common and includes an increase in ionised free calcium in the

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Jefe del servicio de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto del Servicio de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles, Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 14 de diciembre 2015

Aceptado: abril 2016

Correspondencia

Dra. Alba Edna Morales Estrada
draalbamh@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Morales-Hernández AE, Pérez-Rodríguez RR, Hernández-Salcedo DR, Valencia-López R. Rabdomiólisis por ejercicio. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):589-595.

cytoplasm. The increased cytoplasmic calcium initiates a complex network of intracellular processes, such as activation of phospholipase A2, prolonged contraction of muscle cells, mitochondrial dysfunction and production of reactive oxygen species, which eventually promote muscle cell damage and the release of various substances to the systemic circulation, leading to clinical manifestations. The pathophysiology of acute renal injury is characterized by vasoconstriction and renal ischemia accumulation of myoglobin in the distal convoluted tubule, and direct cytotoxic action of myoglobin on epithelial cells in the proximal convoluted tubules. Endothelial dysfunction and inflammation contribute to local tissue damage and organ dysfunction. The treatment for kidney failure induced by rhabdomyolysis is aggressive rehydration and may be effective for patients with a mild form of the disease. Dialysis is required in patients with severe metabolic acidosis and severe renal dysfunction related to myoglobinuria.

KEYWORDS: rhabdomyolysis; acute kidney injury; myoglobin; creatine kinase

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Jefe del servicio de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto del Servicio de Medicina Interna.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles, Clínica Londres, Ciudad de México.

Correspondencia

Dra. Alba Edna Morales Estrada
draalbamh@hotmail.com

ANTECEDENTES

La rhabdomiólisis es una enfermedad caracterizada por daño celular del músculo esquelético, donde se libera material tóxico intracelular hacia la circulación sistémica.¹ Entre las causas están las traumáticas, isquémicas, farmacológicas, tóxicas, metabólicas o infecciosas. Éstas provocan daño a las células del músculo esquelético e influyen en la integridad de la membrana plasmática (sarcolema) y conducen a la liberación de material tóxico.¹

Historia

La rhabdomiólisis afecta aproximadamente a una de cada 10,000 personas en Estados Unidos y representa 8 a 15% de todos los casos de lesión renal aguda.

En 1941, Bywaters y Beall describieron la aparición de lesión renal aguda por rhabdomiólisis; sin embargo, existen antecedente en 1940, durante el bombardeo de Londres, donde no

se reportó en ese momento la descripción de cuatro víctimas con lesión renal aguda, producto de lesiones musculares significativas y que, se cree, se debió a falta de comprensión del mecanismo de aparición de la enfermedad. Algunas décadas después se logró describir el efecto nefrotóxico de la mioglobina, liberado por las células musculares, que es responsable del daño renal.²

Para su estudio, las causas se dividen en hereditarias y adquiridas. Las hereditarias están relacionadas principalmente con la falta o deficiencia de enzimas que participan en el catabolismo de macromoléculas, como hidratos de carbono y lípidos, como en la enfermedad de McArdle.² Las causas adquiridas se clasifican como traumáticas y no traumáticas; entre las primeras están el síndrome de aplastamiento, accidentes y ejercicio intenso, que causan lesión muscular directa y ruptura del sarcolema. Las causas no traumáticas son las más comunes e incluyen abuso de alcohol, medicamentos, convulsiones y estado de coma.²



A pesar de la gran diversidad en el origen de la rabdomiólisis, la vía patogénica final es común e incluye aumento en el calcio ionizado libre en el citoplasma. El aumento del calcio citoplásmico inicia una compleja red de procesos intracelulares, como la activación de la fosfolipasa A2, contracción prolongada de las células musculares, disfunción mitocondrial y producción de especies reactivas de oxígeno que a la larga promueven daño celular muscular y liberación de diversas sustancias a la circulación sistémica, lo que conduce a las manifestaciones clínicas.³

Fisiopatología

La fisiopatología de la lesión renal aguda en la rabdomiólisis se caracteriza por vasoconstricción renal e isquemia, acumulación de mioglobina en el túbulo contorneado distal y acción citotóxica directa de la mioglobina en las células epiteliales en el túbulo contorneado proximal. La hipovolemia coexistente y pH ácido de la orina a causa de la acidosis metabólica son factores que intensifican la acción nefrotóxica de la mioglobina. La necrosis del tejido muscular crea gran cantidad de fluido intravascular que se acumula y causa hipovolemia.⁴ La hipovolemia activa el sistema nervioso simpático y la renina-angiotensina aldosterona, aumenta la producción de sustancias vasoconstrictoras e inhibe la producción de sustancias vasodilatadoras, como las prostaglandinas.

El daño muscular provoca liberación de endotoxinas y citocinas en la circulación sistémica, que perpetúa la vasoconstricción, mientras que la mioglobina, que es liberada por las células musculares muertas, degrada el óxido nítrico, que es el vasodilatador endógeno más potente. Esto conduce a la vasoconstricción renal, isquemia renal y, posteriormente, la disminución de la producción de adenosina trifosfato debido a la disminución en el suministro de oxígeno en las células tubulares renales. El agotamiento de adenosina trifosfato

provoca necrosis de las células epiteliales, acumulación de células muertas en la luz tubular y posterior precipitación de la mioglobina. Entre mayor sea la extensión del daño muscular, mayor será la concentración de mioglobina en el suero y, en consecuencia, la cantidad de mioglobina que se filtra en los glomérulos renales. La obstrucción en la nefrona se produce en el túbulo contorneado distal por la mioglobina, que reduce el flujo sanguíneo y la tasa de filtración glomerular; por tanto, esta obstrucción es producto de la acumulación y agregación de células epiteliales necróticas y de proteínas.

El aumento de la reabsorción de la mioglobina a través de endocitosis y su posterior degradación intracelular a proteínas, hemo y hierro, que se produce principalmente por pH de orina por debajo de 5.6, conduce a la sobrecarga de hierro libre en las células tubulares. El hierro facilita la producción de radicales libres de oxígeno o actúa como un radical libre por sí mismo. El estrés oxidativo generado en el citoplasma de las células tubulares promueve la peroxidación de lípidos, proteínas y ADN, que conduce a necrosis tubular aguda.⁴ Entre otros mecanismos están la acidosis y la orina; la hiperuricemia provoca deposición de cristales de ácido úrico en el lumen de los túbulos contorneados distales y, con ello, intensificación de la obstrucción tubular. Además, la liberación de tromboplastina tisular de las células musculares muertas podría desencadenar coagulopatía intravascular diseminada y los resultados en la formación de múltiples microtrombos en el parénquima renal y el inicio de secuestro de líquidos en el músculo lesionado induce a depleción del volumen y la consiguiente activación del sistema nervioso simpático, la hormona antidiurética y el sistema renina-angiotensina; todos favorecen la vasoconstricción, sal renal y conservación del agua.³

Además, la oxidación de la mioglobina induce a que toda esta lesión renal aumente los factores

vasoconstrictores y los factores vasodilatadores disminuyan; es decir, surge isquemia debido a la vasoconstricción renal, toxicidad tubular directa mediada por lesión asociada con oxidación de la mioglobina, daño tubular debido a isquemia y obstrucción en el túbulo distal debido a precipitación del complejo de proteína mioglobina de Tamm-Horsfall; además de las células tubulares que se desprenden en el sedimento celular 2-7. Al igual que en la lesión renal aguda debido a otras causas, la disfunción endotelial y la inflamación local contribuyen al daño tisular e isquemia renal, que resultan en disfunción orgánica.³

En cuanto al desequilibrio electrolítico, la hiperpotasemia se agrava aún más por acidosis metabólica inducida por liberación de diversos ácidos orgánicos y disminución de las concentraciones de calcio. La inhibición de la 1 alfa-hidroxilasa del riñón resulta en regulación a la baja de la producción de la forma activa de la vitamina D (1,25 [OH] 2D3), que puede promover aún más la hipocalcemia; sin embargo, en el curso de la rabdomiólisis, el calcio que está atrapado en el citoplasma de las células musculares se libera en el plasma después de su destrucción.⁵

Manifestación clínica

La tríada clásica de síntomas incluye dolor muscular, debilidad y orina oscura. Los músculos afectados con mayor frecuencia son los de la pantorrilla y la espalda baja. Los músculos pueden estar sensibles y aumentar de volumen, puede haber cambios en la piel que sugieren necrosis por presión, hallazgos que ocurren en menos de 10% de los pacientes, aunque algunos sufren dolor extremo; el dolor de las pantorrillas puede simular trombosis venosa y el de la espalda, cólico renal.

Las manifestaciones generales son: malestar general, fiebre, taquicardia, náusea y vómito.⁶

El diagnóstico de laboratorio se realiza con la determinación sérica de creatina fosfocinasa, porque existen concentraciones elevadas durante la enfermedad. Las concentraciones séricas comienzan a elevarse 2 a 12 horas después del daño, con pico máximo entre 1 y 3 días, y posterior disminución entre 3 y 5 días. El estudio de laboratorio con mayor sensibilidad es la determinación de enzimas musculares, con elevada concentración de creatina fosfocinasa, 5 a 10 veces mayor de su límite normal.⁷ Durante la rabdomiólisis también se liberan transaminasa glutámico-oxalacética y transaminasa glutámico-pirúvica; si estas enzimas están elevadas en ausencia de afección hepática, siempre deberá considerarse la posibilidad de rabdomiólisis y vigilar cuidadosamente las concentraciones de creatina fosfocinasa.⁸

Comunicamos el caso de un paciente en la segunda década de la vida, que después de realizar ejercicio intenso cursó con un cuadro clásico de rabdomiólisis.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 24 años de edad, soltero, con escolaridad licenciatura, que practicaba *CrossFit* cinco veces por semana, sin antecedentes patológicos de importancia. Inició su padecimiento tres días previos a su internamiento, al realizar actividad física excesiva, posteriormente sufrió dolor en ambos brazos, de intensidad 2/10, de tipo opresivo, que se exacerbaba con movimientos de flexión y extensión del antebrazo. Un día después notó aumento del volumen de los miembros torácicos, así como incremento de la intensidad del dolor, que llegó a ser 5/10, por lo que se automedicó un analgésico no especificado, sin tener alivio. Además, refirió astenia, adinamia, polidipsia y oliguria. La mañana del día de su ingreso tuvo micción con coluria, por lo que decidió acudir al servicio de Urgencias, en donde a la exploración se repor-



taron signos vitales sin alteraciones y estudios de laboratorio con los siguientes resultados: creatinina: 1.1 mg/dL, urea: 41 mg/dL, depuración por ecuación para el cálculo de la tasa de filtrado glomerular CKD-EPI de 93 mL/min/1.73 m², relación BUN/creatinina de 17, enzimas musculares: creatina fosfocinasa 100,930,333 U/L, mioglobina 583 U/L, AST 1,197 U/L, ALT 589 U/L, potasio 4.7 meq/L, magnesio 1.6 meq/L, calcio 7.8 meq/L, fósforo 4.6 meq/L, ácido úrico 7 mg/dL, pH 7.63, H₃CO₃ 27, pCO₂ 28.1, pO₂ 107.1 y exceso de base 3.8. Examen general de orina: pH urinario 5, ligeramente turbio, leucocitos 8, proteínas 30, cetonas 20, sangre 0.03; sedimento urinario: leucocitos 2, eritrocitos 2, células epiteliales 1. El ultrasonido de tejidos blandos, en los miembros torácicos, reportó: músculos de compartimiento anterior del antebrazo y de bíceps braquiales bilaterales con cambios inflamatorios, sin desgarros musculares ni daño vascular.

Se estableció el diagnóstico de rabdomiólisis, secundario a ejercicio excesivo, con creatina fosfocinasa de inicio de 100,930,333 U/L, por lo que el paciente se ingresó a hospitalización para iniciarle tratamiento y evitar complicaciones. Durante la exploración física se encontró neurológicamente íntegro, en buen estado de hidratación, con adecuada coloración de piel y tegumentos; pupilas isocóricas, normorreflécticas, con movimientos oculares preservados; sin ingurgitación yugular ni adenomegalias cervicales; mecánica respiratoria adecuada, campos pulmonares con ruidos respiratorios, sin estertores ni sibilancias; ruidos cardiacos rítmicos, de buena intensidad y frecuencia; abdomen con normoperistalsis, sin signos de irritación peritoneal; los miembros torácicos con aumento de volumen en la región bicipital, dolorosos a la extensión y flexión activas, con hiperreflexia bilateral, sensibilidad conservada y fuerza 5/5 en la escala de Daniels, pulsos presentes, llenado capilar inmediato; el resto sin tener daño aparente.

Durante el internamiento del paciente se le inició tratamiento hídrico enérgico, con vigilancia del estado del volumen extracelular y seguimiento de la evolución clínica por medio de la presión venosa central y uresis, manteniendo volumen urinario en 200 mL/hora, con solución fisiológica a 400 mL/hora, más un litro de dextrosa al 5%, más 100 mmol de HCO₃, debido a que el pH de inicio se reportó en 5 y debe mantenerse superior a 6.5.

Se evitaron las soluciones con lactato o que contuvieran potasio. Se consideró tratamiento con manitol (hasta 200 g por día y dosis acumulativa hasta 800 g), si no se lograba la uresis objetivo. Además, se vigiló la osmolaridad del plasma; se solicitó medir a diario las concentraciones de creatina fosfocinasa, así como otras enzimas musculares (mioglobina, aldolasa, DHL, ALT, AST), las concentraciones urinarias y de plasma de creatinina, electrolitos, urea plasmática, ácido úrico y albúmina; se valoró a diario el estado ácido-base, el recuento de células sanguíneas y la coagulación; se realizó toma de pH urinario, así como valoración de su sedimento. Estas medidas se realizaron hasta que la orina se tornó clara, lo que indicó ausencia de mioglobina; se consideró la posibilidad de tratamiento de reemplazo renal en caso de que el paciente cursara con hiperpotasemia resistente de más de 6.5 mmol/L y con síntomas de oliguria (menos de 0.5 mL); sin embargo, el paciente no tuvo estas características.

El paciente cursó su estancia intrahospitalaria asintomático, con tolerancia al tratamiento hídrico y con cooperación para la vigilancia de laboratorio, con resultado control de creatina fosfocinasa a las 24 horas de 86,000,000 U/L, a las 48 horas, de 360,000 U/L, 72 horas, 48,067,000 U/L y a las 96 horas con control de creatina fosfocinasa de 4,133,000 U/L, con disminución de creatinina plasmática de 1.1 mg/dL, y a las 96 horas, de 0.7 mg/dL, con lo que se consideró alivio de la lesión renal aguda.

Se mantuvo la fluidoterapia a base de cristaloides y alcalinización urinaria, exclusivamente, con lo que evolucionó de manera satisfactoria, con control de laboratorio a su egreso de: Cr 0.7 mg/dL, K 3.9 meq/L, Ca 9.0 meq/L, Mg 2.0 meq/L, P 4.0 meq/L, creatina fosfocinasa 1,332 U/L, urea 15 mg/dL, ácido úrico 5 mg/dL, pH urinario 6.5, sin requerimiento de tratamiento renal coadyuvante.

DISCUSIÓN

Los pacientes con rabdomiólisis que se asocia con lesión renal aguda por lo general se reportan con un cuadro clínico de depleción del volumen, que se debe a la retención del agua en los músculos lesionados; por tanto, requieren la reposición agresiva de líquidos; los pacientes a menudo requieren reposición agresiva de líquidos en función de la gravedad de la rabdomiólisis. Aunque se establece la necesidad de la repleción del volumen, la composición del fluido administrado para la repleción es controvertida.^{9,10} En algunas investigaciones se recomienda la administración de bicarbonato de sodio, lo que se traduce en orina alcalina. Se sabe que la precipitación del complejo proteína de Tamm-Horsfall mioglobina se incrementa en la orina ácida y la alcalinización inhibe la reducción-oxidación cíclica de la mioglobina y la peroxidación lipídica en la rabdomiólisis, con lo que se alivia la lesión tubular; la desventaja de la alcalinización es la reducción en el calcio ionizado, que puede exacerbar los síntomas de hipocalcemia, fase inicial de la rabdomiólisis.^{2,11}

La infusión de solución salina normal por sí sola puede contribuir a la acidosis metabólica; por tanto, la administración de solución salina y bicarbonato de sodio parece ser una medida razonable cuando se repone líquidos en pacientes con rabdomiólisis. Se sugiere administrar bicarbonato de sodio para la alcalinización de

la orina, siempre y cuando se vigilen el pH de ésta, el bicarbonato sérico y las concentraciones de calcio y de potasio. Si el pH de la orina no muestra mejoría después de 4 a 6 horas de tratamiento, o si aparecen síntomas de hipocalcemia, la alcalinización debe discontinuarse y sólo hidratar continuamente, con solución salina normal.¹⁻⁵ La prescripción de diuréticos es controvertida, aunque deben restringirse si se logra la reposición de fluidos.

El manitol puede tener varias ventajas, a dosis de más de 200 g por día o dosis acumulada mayor de 800 g, como diurético, pues aumenta el flujo urinario y la eliminación de agentes nefrotóxicos a través de los túbulos renales; como agente osmótico, crea un gradiente que extrae el líquido acumulado en los músculos lesionados y mejora la hipovolemia; sin embargo, está asociado con lesión renal aguda debido a vasoconstricción renal, toxicidad tubular y nefrosis osmótica. La osmolaridad sérica debe vigilarse con frecuencia y el tratamiento deberá suspenderse si la diuresis adecuada no se logra o si la osmolaridad se eleva por encima de 55 mOsm por kilogramo.^{1,3} Las anomalías electrolíticas asociadas con la lesión renal aguda deben atenderse con prontitud.

Cuando la lesión renal aguda produce hipopotasemia, acidosis resistente o sobrecarga de volumen, deberá iniciarse tratamiento de reemplazo renal, con hemodiálisis intermitente, porque puede corregir las alteraciones electrolíticas de manera rápida y eficiente. La hemodiálisis convencional no elimina de manera efectiva la mioglobina, debido a que el tamaño de la proteína limita su eliminación por diálisis peritoneal.^{1,9}

El uso de la plasmáferesis se ha reportado en casos aislados, pero su efecto en los resultados es desconocido.^{3,12}



CONCLUSIONES

La rabdomiólisis es un síndrome que conduce a necrosis de las células del músculo esquelético; es el resultado del daño muscular y de la liberación del contenido celular al torrente sanguíneo. Las manifestaciones clínicas se dividen en signos musculares, síntomas generales y complicaciones asociadas. Las causas suelen ser diversas o, como en el caso comunicado, por ejercicio excesivo. El entrenamiento físico disminuye el riesgo de padecer rabdomiólisis; sin embargo, la ausencia de adaptación al calor, sudoración profusa, falta de reposición hidroelectrolítica adecuada y temperatura ambiental elevada pueden dar lugar a la rabdomiólisis y a una de sus complicaciones más importantes: insuficiencia renal aguda.

El mecanismo subyacente se caracteriza por secuestro de líquidos en el músculo lesionado, induce depleción de volumen y la consiguiente activación del sistema nervioso simpático, hormona antidiurética y sistema renina-angiotensina, que favorecen la vasoconstricción, retención de sal y de agua.

La lesión del riñón es una combinación de toxicidad directa tubular mediada por lesión oxidativa asociada con mioglobina, daño tubular debido a isquemia y obstrucción del túbulo distal debida a precipitación proteica. La disfunción endotelial y la inflamación local contribuyen al daño tisular y a la disfunción orgánica.¹ El tratamiento de la insuficiencia renal inducida por rabdomiólisis consiste en rehidratación agresiva

y puede ser eficaz en pacientes con una forma leve de la enfermedad. Se requiere realizar diálisis en pacientes con acidosis metabólica severa y disfunción renal severa relacionada con mioglobinuria.¹¹

REFERENCIAS

1. Vanholder, Sever MS. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-1561.
2. Chatzizisis YS, Misirli G, et al. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med* 2008;19:568-574.
3. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
4. Boutaud O, Jackson-Roberts L II. Mechanism-based therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced renal failure. *Free Radic Biol Med* 2011;51:1062-1067.
5. Shah HV, Irvine GH, et al. Rhabdomyolysis of the masseter muscle: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:138-140.
6. Cacelín-Garza JR, Díaz-Gutiérrez S. Rabdomiólisis. Comunicación de dos casos relacionados con esfuerzo y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2013;29:410-423.
7. Duarte-Mote J, Díaz-Meza S. Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. *Med Int Mex* 2007;23:47-58.
8. Arévalo-López M, Urbina Vazquez A. Rabdomiólisis provocada por fenoverina: presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2015;31:626-632.
9. Plotnikov Egor Y, Chupyrkina AA. Myoglobin causes oxidative stress, increase of NO production and dysfunction of kidney's mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:796-803.
10. Guis S, Mattei JP. Pathophysiology and clinical presentations of rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine* 2005;72:382-391.
11. Moratalla MB, Braun P. Importance of MRI in the diagnosis and treatment of rhabdomyolysis. *Eur J Radiol* 2008;65:311-315.
12. Pérez-Unanua MP, Roiz-Fernández JC. Rabdomiólisis inducida por el ejercicio. *Madrid: Medifam* 2001;19:562-565.



Lengua negra pilosa

Carrillo-Esper R¹, Carrillo-Córdova DM², De Alba-García Graue P², Carrillo-Córdova CA², Carrillo-Córdova JR³

Resumen

La lengua negra pilosa es una entidad frecuente y benigna, secundaria a la descamación alterada de las papilas filiformes. Estas papilas, que pueden ser más grandes de lo normal, pueden atrapar fácilmente diferentes alimentos, residuos de tabaco, bacterias y hongos y teñirse de colores. En casos graves, la longitud de las papilas es tal, que dan la apariencia de estructuras semejantes al pelo. Aunque puede ser alarmante por su apariencia, es una entidad benigna y habitualmente no es dolorosa. El objetivo de este artículo es comunicar un caso de lengua negra pilosa y revisar los conceptos actuales relacionados con esta interesante entidad clínica.

PALABRAS CLAVE: lengua negra pilosa, papilas filiformes.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):596-600.

Black hairy tongue.

Carrillo-Esper R¹, Carrillo-Córdova DM², De Alba-García Graue P², Carrillo-Córdova CA², Carrillo-Córdova JR³

Abstract

Black hairy tongue is a commonly and harmless condition secondary to a defective desquamation of the filiform papillae. These papillae, which are longer than normal, can easily trap and be stained by tobacco, food, bacteria and yeast. In severe cases, the length of these papillae can become quite long, giving a hair-like appearance. Although black hairy tongue may look alarming, doesn't cause any health problem and is usually painless. The aim of this paper is to report a case of black hairy tongue and review current concepts of this interesting clinical entity.

KEYWORDS: black hairy tongue; filiform papillae

¹ Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.

² Interno de Pregrado, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

³ Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: 11 de enero 2016

Aceptado: abril 2016

Correspondencia

Dr. Raúl Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova DM, De Alba-García Graue P, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova JR. Lengua negra pilosa. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):596-600.

ANTECEDENTES

La lengua negra pilosa es una entidad benigna, de origen multifactorial, caracterizada por la elongación e hipertrofia de las papilas filiformes y su descamación, asociada con sobrecrecimiento bacteriano, en especial de bacterias cromógenas que sintetizan un pigmento oscuro que les da sus características clínicas.¹ Su importancia clínica radica en que su incidencia va en incremento; es motivo de diagnóstico diferencial para el médico internista y condiciona estrés en el enfermo, porque con frecuencia lo asocia con un proceso neoplásico. El objetivo de este trabajo es comunicar un caso de esta peculiar e interesante entidad y revisar la bibliografía al respecto.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 38 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus; tabaquismo positivo, con tres a cinco cigarrillos por día y consumo de dos a tres tazas de café. Acudió a consulta refiriendo preocupación por una placa negra en el tercio dorsal posterior de la lengua, que en el transcurso de varias semanas se incrementó de tamaño; lesión que se asoció con disgeusia, mal sabor de boca (metálico), halitosis, sensación de cuerpo extraño y disfagia orofaríngea. Al interrogatorio intencionado refirió que no tenía tratamiento de control de la diabetes y tenía mal aseo de la cavidad oral, pues no acostumbraba practicar aseo lingual.

A la exploración física se observó abundante placa bacteriana en las piezas dentales, resequead de la mucosa oral y en el tercio dorsal posterior de la lengua, placa excrecente, papilomatosa, caracterizada por elongación e hipertrofia de las papilas filiformes, de color negro por delante de las papilas circunvaladas, y placa blanco-amarillenta en el borde lingual (Figura 1).



Figura 1. Lengua negra pilosa. Obsérvese la lesión de color negro, localizada en el tercio posterior del dorso de la lengua y el borde lingual con exudado blanquecino.

Se le realizó cepillado de la lesión, en el que se observaron cocos grampositivos, bacilos gramnegativos, levaduras gemantes y bacilos cromógenos, caracterizados por su color negro en relación con existencia de pigmento negro (Figura 2).

Los exámenes de laboratorio realizados arrojaron como resultado: glucosa en ayuno de 12 horas de 400 mg/dL y hemoglobina glucosilada de 8%. Con lo anterior se estableció el diagnóstico de lengua negra pilosa. El tratamiento se basó en aseo dental y lingual a base de cepillado suave, hidratación de la mucosa, colutorios a base de clorhexidina y nistatina, suspensión del tabaquis-

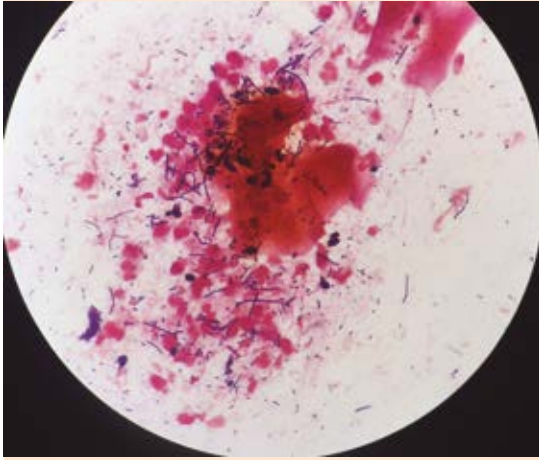


Figura 2. Frotis de la lesión teñida con hematoxilina-eosina, en donde se observan bacilos grampositivos, cocos grampositivos y levaduras gemantes.

mo y de la ingestión de café, así como control de la hiperglucemia. El paciente tuvo mejoría, caracterizada por control de las concentraciones de glucosa e involución de las lesiones linguales (Figura 3).

DISCUSIÓN

La lengua negra pilosa la describió Amatus Lusitanus, en 1557, como existencia de “pelos en la lengua”, que vuelven a crecer a pesar de ser removidos. También se conoce como hiperqueratosis lingual, queratomicosis lingual, *linguae nigrites* y *lingua melanotrihia*, entre otros.²

La prevalencia de esta afección es de 0.6% a 11%, de acuerdo con el área geográfica en la que se evalúe; es más frecuente en hombres y los factores de riesgo asociados son tabaquismo, alcoholismo, mal aseo oral, ingesta de café y té (especialmente negro), macroglosia, lengua fisurada, mala técnica de masticación, uso de enjuagues orales a base de perborato o peróxido de hidrógeno y edad avanzada, en especial

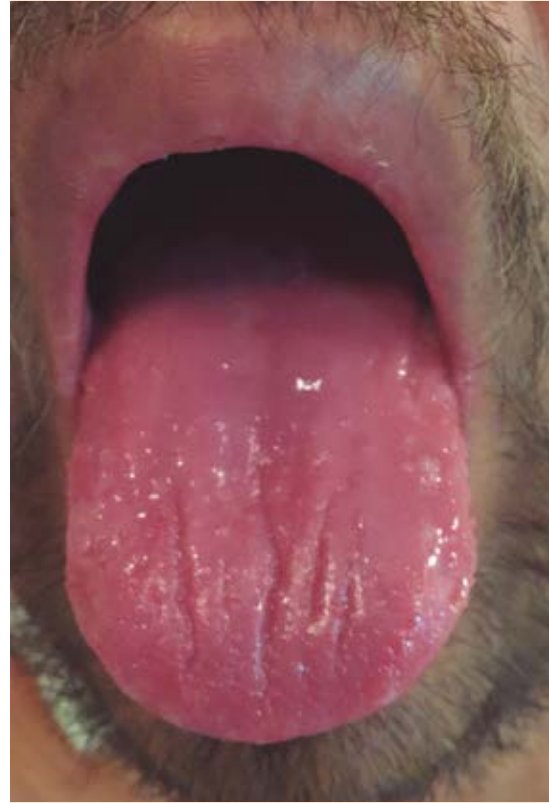


Figura 3. Después del tratamiento, la mucosa lingual recupera sus características normales.

después de 60 años, debido a que en este grupo de edad es en el que tiene mayor frecuencia.²⁻⁵

La causa de la lengua negra pilosa es multifactorial y está relacionada con la conjunción de los factores de riesgo y otras condiciones propias de los enfermos, entre las que destacan existencia de neoplasias, enfermedad de injerto contra huésped, administración de antimicrobianos (en especial linezolid), medicamentos que condicionan xerostomía, como antidepresivos, olanzapina y clorpromazina, enfermedades debilitantes, como diabetes mellitus e infección por virus de la inmunodeficiencia humana; así como por sobrecrecimiento bacteriano y de



hongos, en especial de bacterias cromogénicas (*B. melaninogenicus* y bacilo piociánico) y *Candida*. La neuralgia del trigémino puede ser un factor causal debido a que dificulta el aseo de la cavidad oral y de la lengua, así como la masticación, por lo que interfiere con la descamación y eliminación del epitelio de las papilas filiformes.⁶⁻¹⁰

El sustrato anatómico de la lengua negra pilosa es muy interesante y está relacionado con la disposición de las papilas linguales, que son protrusiones de la mucosa. En la lengua existen cuatro tipos de papilas: filiformes, fungiformes, foliadas y circunvaladas. En la lengua negra pilosa se dañan fundamentalmente las papilas filiformes, que son especialmente densas en el tercio posterior del dorso de la lengua. Las papilas filiformes son estructuras cónicas o cilíndricas, rodeadas de proyecciones cornificadas, que tienen como función mantener mayor contacto con los alimentos y favorecer su movimiento dentro de la boca. Cuando se altera el recambio y descamación de su epitelio, favorecido por buena hidratación oral, existencia de saliva, adecuada masticación, deglución e hidratación, éste se acumula, lo que condiciona una gruesa capa que favorece el atrapamiento de alimento y desarrollo bacteriano, que condiciona la génesis de la placa característica de la lengua negra pilosa.^{11,12}

El diagnóstico clínico de la lengua negra pilosa, como en el caso que describimos, es sencillo, pues se fundamenta la integración del cuadro en relación con los factores de riesgo, enfermedad asociada, prescripción de medicamentos y existencia de placa negra con la característica pilosa de las papilas y que por lo general aparece en el tercio dorsal posterior de la lengua, por delante de las papilas circunvaladas.

El color negro no siempre es el característico, porque la placa puede adoptar una coloración

amarillenta, verde o marrón, lo que depende de la flora microbiana que predomine y de sus pigmentos. De manera habitual, el cuadro de esta afección es asintomático, pero en caso de aparecer síntomas, se caracterizan por sensación de cuerpo extraño, halitosis, disgeusia y, en algunos casos, en especial si la placa es extensa e implica las papilas circunvaladas, disfagia orofaríngea. El diagnóstico diferencial debe realizarse de afecciones que se engloban en el concepto pseudolengua negra pilosa, en las que se incluyen leucoplaquia pilosa, acantosis nigricans y papilas fungiformes pigmentadas. El diagnóstico es clínico, pero en ocasiones es necesario realizar la toma de un cepillado para estudio citológico, tinción de Gram y cultivo. La biopsia de lengua se reserva para casos de diagnóstico diferencial difícil.^{13,14}

El tratamiento de la lengua negra pilosa está encaminado a controlar los factores de riesgo y precipitantes de la enfermedad, de los que destacan discontinuar el hábito tabáquico, evitar la ingestión de café, té, suspender la administración de medicamentos, mantener hidratada la cavidad oral, un buen aseo de dientes, encías y lengua mediante cepillado suave y controlar la enfermedad de base; medidas que se implementaron en el caso que describimos.

En conjunto con la estrategia terapéutica descrita pueden implementarse medidas queratolíticas que tienen como objetivo eliminar la placa acumulada o muy adherida a la mucosa lingual. Las medidas terapéuticas están dirigidas de acuerdo con la extensión y grado de la afección. Las medidas queratolíticas van desde mantener bien hidratada la cavidad oral, junto con el cepillado suave, hasta la administración de sustancias queratolíticas a base de urea y ácido retinoico, que tienen como limitantes su escasa tolerancia y poca adherencia al dorso de la lengua. Si está indicado, pueden incluirse los colutorios con nistatina y cotrimoxazol.¹⁵

CONCLUSIÓN

La lengua negra pilosa es una entidad relativamente frecuente que el médico internista deberá tener en mente cuando realiza la exploración de la cavidad oral y la lengua en pacientes con factores de riesgo.

REFERENCIAS

1. Vañó-Galván S, Jaén P. Black hairy tongue. *Cleve Clin J Med* 2008;75:847-848.
2. Gurvits GE, Tan A. Black hairy tongue syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:10845-10850.
3. Avcu N, Kanli A. The prevalence of tongue lesions in 5150 Turkish dental outpatients. *Oral Dis* 2003;9:188-195.
4. Motallebnejad M, Babae N, Sakhdari S, Tavasoli M. An epidemiologic study of tongue lesions in 1901 Iranian dental outpatients. *J Contemp Dent Pract* 2008;9:73-80.
5. Nisa L, Giger R. Black hairy tongue. *Am J Med* 2011;124:816-817.
6. Akay BN, Sanli H, Topcuoglu P, Zincircioglu G, et al. Black hairy tongue after allogenic stem cell transplantation: an unrecognized cutaneous presentation of graft-versus-host disease. *Transplant Proc* 2010;42:4603-4607.
7. Farman AG. Hairy tongue (*lingua villosa*). *J Oral Med* 1977;32:85-91.
8. Cheshire WP. Unilateral black hairy tongue in trigeminal neuralgia. *Headache* 2004;44:908-910.
9. Jover-Diaz F, Cuadrado-Pastor JM, Talents-Bolos A, Martin-Gonzalez C. Black tongue associated with linezolid. *Am J Ther* 2010;17:115-117.
10. Lawoyin D, Brown RS. Drug-induced black hairy tongue: diagnosis and management challenges. *Dent Today* 2008;27:60-63.
11. Manabe M, Lim HW, Winzer M, Loomis CA. Architectural organization of filiform papillae in normal and black hairy tongue epithelium: dissection of differentiation pathways in a complex human epithelium according to their patterns of keratin expression. *Arch Dermatol* 1999;135:177-181.
12. Harada Y, Gaafar H. Black hairy tongue. A scanning electron microscopic study. *J Laryngol Otol* 1977;91:91-96.
13. Winzer M, Gilliar U, Ackerman AB. Hairy lesions of the oral cavity. Clinical and histopathologic differentiation of hairy leukoplakia from hairy tongue. *Am J Dermatopathol* 1988;10:155-159.
14. Garg A, Wadhwa R, Gulati SP, Goyal R. Hairy tongue. *J Assoc Physicians India* 2008;56:817-818.
15. Bosch-García JR. Tratamiento de la lengua negra vellosa. *Piel* 2011;26:242-245.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.



Manuel Ramiro H

Francisco González Crussí

El rostro y el alma. Siete ensayos fisiognómicos

Penguin Random House Grupo Editorial. México
2016

Un libro más de González Crussí, también apasionante y encantador, lleno de sabiduría, reflejando su profundísima y vasta cultura y su enorme capacidad literaria, parece que este libro está originalmente escrito en español, muestra su maestría con el uso de la palabra, de tal manera que resulta de lectura muy fácil a pesar de las muy profundas reflexiones y la gran cantidad de citas filosóficas e históricas que contiene. Dividido en siete ensayos, el primero que marca la dirección del libro se refiere a la apariencia del rostro humano y cómo ha sido relacionada con toda clase de conductas, virtudes y defectos, que no necesariamente resultan siempre acertadas. Los otros ensayos se refieren a las partes del rostro, particularmente interesante resulta el que trata sobre los ojos, como espejo de la expresión y del alma, de la verdad y de la mentira. No cabe duda que González Crussí es un filósofo muy original, desarrollando su obra sobre el cuerpo humano, la vida, la muerte y la sexualidad, un

amplio campo que domina y desarrolla. Una obra más que no debemos dejar de leer.

Como curiosidad relato que mientras leía esta obra en una visita a una librería me encontré una obra curiosísima que muestra cómo el rostro, su expresión, su forma continuamente desata curiosidad e incluso estudios que pueden ser o resultar científicos. El libro se llama: Craneotomía de reos. Colección procedente de la Penitenciaría del Distrito Federal. Es de Josefina Bautista Martínez y Carmen María Pijoan Aguadé, publicado por el Instituto Nacional de Antropología e Historia en 1998, la obra se realiza por encargo del Dr. Fernando Ortiz Monasterio. Estudia 123 cráneos de una colección que se guarda, o guardaba no lo sé, en la penitenciaría del Distrito Federal. Proviene de reos que fallecían en la cárcel durante su pena de prisión, las reglas hasta pleno periodo revolucionario obligaban, además de realizar la autopsia, a guardar los cráneos y en 1998 se hizo un estudio más al respecto.

El rostro y el alma ¿será que son reflejo uno del otro? El libro de González Crussí puede ayudar a resolver la duda o cuando menos a pensar mejor en ella.

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto deberá entregarse en Insurgentes Sur No 569 piso 6, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF, impreso por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 x 27 cm), a doble espacio, acompañado de un dispositivo de almacenamiento (USB o CD-RWD) 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). Además, los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista Medicina Interna de México, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Solo debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal.
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 números arábigos en superíndice. Las descripciones 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.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma 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”. Sí se permite, en cambio, la expresión “en prensa” cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 3, mayo-junio, 2015 www.nietoeditores.com.mx “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