Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

volumen 53 suplemento 1 2015

ISSN 0443-5117

Editorial

Historia del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza
Antonio Fraga-Mouret

Especialidades médicas

Fiebre de origen oscuro
Moisés Casarrubias-Ramírez *et al.*

Especialidades quirúrgicas

El banco de cordón umbilical del Instituto Mexicano del Seguro Social
Angel Guerra-Márquez *et al.*

Auxiliares de diagnóstico

Exteriorización de marcapasos definitivo
Milton Ernesto Guevara-Valdivia *et al.*

Homenaje

Hospital Dr. Antonio Fraga Mouret
Ignacio Carranza-Ortiz *et al.*

Incluida en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov http://www.imbiomed.com

http://revistamedica.imss.gob.mx

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social
vol. 53 suplemento 1 2015

DIRECTOR GENERAL
José Antonio González Anaya

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS
Javier Dávila Torres

JEFE DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
Germán Enrique Fajardo Dolci

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD
Salvador Casares Queralt

JEFA DE LA DIVISIÓN DE INNOVACIÓN EDUCATIVA
Norma Magdalena Palacios Jiménez

EDITORES EMÉRITOS
Francisco Olvera Esnaurrizar
Juan Manuel Sauceda García

JEFE DE EDITORES
Manuel Ramiro H.

EDITOR
Francisco Espinosa Larrañaga

EDITORES ASOCIADOS
Arturo Fajardo Gutiérrez
María Gabriela Liceaga Craviotto
Laura del Pilar Torres Arreola
Olga Lidia Vera Lastra

CONSEJEROS EMÉRITOS
Silvestre Frenk Freund
Jesús Kumate Rodríguez
Alberto Lifshitz

CONSEJO EDITORIAL
Héctor G. Aguirre Gas
Petróleos Mexicanos
César Athié Gutiérrez
Secretaría de Salud
Víctor Hugo Borja Aburto
Instituto Mexicano del Seguro Social
José Halabe Cherem
Academia Nacional de Medicina
Carlos Lavalle Montalvo
Universidad Nacional Autónoma de México
Abraham Majluf Cruz
Instituto Mexicano del Seguro Social
Marco Antonio Martínez Ríos
Instituto Nacional de Cardiología
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Academia Nacional de Medicina
Arturo Zárate Treviño
Instituto Mexicano del Seguro Social

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL
Australia
Paul Z. Zimmet
Colombia
Hugo Castaño A.
EE.UU.
Jaime Davison
Horacio Jinich Brook
Erlo Roth
Horacio Toledo Pereyra
Finlandia
Jaakko Tuomilehto
Inglaterra
Graham R. V. Hughes
Marruecos
Carlos Campillo Artero
Uruguay
Blanca Stéffano de Perdomo

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL
Octavio Amancio Chassin
Secretaría de Salud
Roberto Arenas Guzmán
Secretaría de Salud
Lilia Patricia Bustamante Montes
Universidad Autónoma del Estado de México
Alfonso Martín Cueto Manzano
Instituto Mexicano del Seguro Social
Adolfo Chávez Negrete
Instituto Mexicano del Seguro Social
Juan Carlos de la Fuente Zuno
Instituto Mexicano del Seguro Social
María del Carmen García Peña
Instituto Mexicano del Seguro Social
Gerardo Guinto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio Mexicano de Medicina Interna
Alejandro Reyes Fuentes
Academia Mexicana de Cirugía
Rafael Rodríguez Cabrera
Instituto Mexicano del Seguro Social
Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Instituto Mexicano del Seguro Social
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina
Miguel Ángel Villasis Keever
Instituto Mexicano del Seguro Social
Arturo Viniegra Osorio
Instituto Mexicano del Seguro Social
Niels Wacher Rodarte
Instituto Mexicano del Seguro Social
Lydia Estela Zerón Gutiérrez
Instituto Mexicano del Seguro Social

VERSIÓN ELECTRÓNICA
Gabriela Ramírez Parra

CUIDADO DE LA EDICIÓN
Iván Álvarez Hernández
Omar Vivas Medrano

DISEÑO GRÁFICO
Mylene Araiza Márquez
Tannia Y. Juárez Rivera

BIBLIOTECÓLOGOS
David J. Espinosa Almaguer
Ana María López Jasso
Alicia Zavala Delgadillo

ASISTENTE EJECUTIVA
Ivón Luna Robles

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Educación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 D. F. México. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, ARTEMISA, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, Europe PubMed Central, EMBASE. Tiraje: 23 000 ejemplares en couché mate de 100 g, más sobrantes para reposición. Versión electrónica disponible a partir del 5 de junio de 2015. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2009-012912585200-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R. Composición tipográfica en Arial, Gotham, Times New Roman. Impresa en México.

CORRESPONDENCIA DE 2ª CLASE, REG. D.G.C. 015-015-0883
CARACTERÍSTICA: 229441116 ISSN 0443-5117

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 1:S1-120
Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores
Teléfono y fax: (55) 5761 2325
Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

Impresa por: Impresiones Precisas Alfer, S. A. de C. V. Domicilio: Nautla 161, bodega 8, col. San Juan Xalpa, Del. Iztapalapa, 09850 México, D. F. Teléfonos: (55) 5866 5090; 5866 5095

En este número
In this issue

Las imágenes

En portada: *Hospital La Raza*
Por: Mylene Araiza Márquez
En artículo destacado: *Fiebre de origen oscura,* ilustración, 2015
Por: Mylene Araiza Márquez

Editoriales
Editorials

S4
Hospital de Especialidades "Dr. AntonioFraga Mouret" Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social
Antonio Fraga-Mouret

Especialidades médicas
Medical Specialities

S18
Alteraciones de la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida
Alterations of the thyroid function in patients with morbid obesity
Danely Sabelia Montoya-Morales, María de los Ángeles Tapia-González, Lisndey Alamilla-Lugo, Alejandro Sosa-Caballero, Andrés Muñoz-Solís, Marisela Jiménez-Sánchez

S24
Desenlace materno-fetal en mujeres mexicanas con artritis reumatoide
Maternal and fetal outcome in Mexican women with rheumatoid arthritis
Miguel A. Saavedra, Antonio Sánchez, Reyna Bustamante, Dafhne Miranda-Hernández, Jimena Soliz-Antezana, Pilar Cruz-Domínguez, Sara Morales, Luis J. Jara

S30
Manifestaciones cutáneas de las leucemias
Cutaneous manifestations of leukemia
Nancy Pulido, Gabriela Medina, Nymrod Palomino, Fidelio Peralta

S36
Sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico e índice cintura/talla en el personal de salud
Overweigth, obesity, metabolic syndrome and waist/height index in health staff
Maria del Pilar Cruz-Dominguez, Fabiola González-Márquez, Ernesto A. Ayala-López, Olga Lidia Vera-Lastra Gerardo H. Vargas-Rendón, Alfonso Zarate-Amador, Luis Javier Jara-Quezada

S42
Alteraciones en la perfusión cerebral en pacientes con esclerosis sistémica y deterioro cognitivo
Alterations in cerebral perfusion in patients with systemic sclerosis and cognitive impairment
Juan Moreno-Gutiérrez, Luis Alonso Coria-Moctezuma, María del Pilar Cruz-Domínguez, Olga Lidia Vera-Lastra

S46
Grosor íntima-media de las variantes alélicas G894T y T-789C de eNOS en pacientes con esclerosis sistémica
Carotid and brachial intima-media thickness of the allelic variants G894T and T-789C of eNOS in systemic sclerosis patients
Ángeles Martínez-Godínez, Ángel Miliar-García, María Itandehui Bautista-Jiménez, Fernando Jandete-Rivera, Olga Lidia Vera-Lastra, Luis J. Jara, Héctor Bizueto-Rosas, María del Pilar Cruz-Domínguez

S54
Isotretinoína y síntomas de depresión en pacientes con acné severo y recurrente
Isotretinoin and depressive symptoms in patiens with severe and recurrent
Leticia Rubio-García, Nancy Pulido-Díaz, José Luis Jímenez-López

S60
Manifestaciones clínicas y angiográficas en pacientes sin diagnóstico previo de arteritis de Takayasu
Clinical and angiographic manifestations inpatients without previous diagnosis of Takayasu´s arteritis
Claudia Hernández-González, Luis Antonio López-Flores, Mariela Sánchez-González, Olga Lidia Vera-Lastra

Clic en los títulos

Especialidades médicas

S6
Fiebre de origen oscuro, comparación de dos series con 26 años de diferencia
Fever of unknown origin, comparing two series with 26 years of difference
Moisés Casarrubias-Ramírez, José Alfredo Alfaro-Mejía, Juan De Santiago-Leaños, Sergio Alberto Mendoza-Álvarez, Luis Francisco Pineda-Galindo, Olga Lidia Vera-Lastra

S66
Modificación de la calidad de vida relacionada con la salud en receptores de trasplante renal
Modification of Health-related quality of life in kidney transplant recipients
Luis Enrique Álvarez-Rangel, José Cruz-Santiago, Guillermo Meza-Jiménez, Germán Bernáldez-Gómez, Víctor Manuel Ledesma-González, Fernando Camacho-Hernández, Arturo Rodríguez-Rodríguez, Carolina Aguilar-Martínez

Especialidades quirúrgicas
Surgical Specialities

S74
Efecto de pravastatina más ezetimibe en el grosor intima-media carotídea en pacientes con lupus eritematoso
Effect of pravastatine plus ezetimibe on carotid intima media thickness in patients with lupus erythematosus
Olga Lidia Vera-Lastra, Arturo Olvera-Acevedo, Claudia Hernández, Gabriela Medina, Ana Laura Carrillo-González, Ulises Ángeles-Garay, Ana Lilia Peralta-Amaro, Luis Jara

S80
Manejo invasivo de la neuralgia del trigémino. Experiencia de 8 años
Clinical characteristics of the thyroid follicular carcinoma
Miguel Sandoval-Balanzario, Leonardo Álvarez-Vázquez, Jorge Arturo Santos-Franco

S88
Frecuencia, evolución clínica y pronóstico del megacolon tóxico
Frequency, clinical evolution and prognosis of toxic megacolon
Marcos Magallón-Tapia, Rodrigo Alberto Ceniceros, Jesús Arenas-Osuna, Cinthia Lizeth Juarez-Leal, Ana Lilia Peralta-Amaro

S94
El banco de cordón umbilical del Instituto Mexicano del Seguro Social
The cord blood bank at the Instituto Mexicano del Seguro Social
Karina Peñaflor-Juárez, Sonia Marilyn Guillén-Chan, Yanín Romero-Juárez, Fernando Luna-Bautista, Elizabeth Franco-Gutiérrez, Jesús Salvador Arellano-Ocampo,a Rocío Ibáñez-Sánchez, María de Lourdes Domínguez-Contreras, Angel Guerra-Márquez

Auxiliares de diagnóstico
Diagnostic Aids

S100
Detección oportuna de aneurismas de aorta abdominal en población de riesgo
Early detection of abdominal aortic aneurysm in risk population
María Elizabeth Enríquez-Vega, Hugo Francisco Solorio-Rosete, Alfonso Cossío-Zazueta, Héctor Bizueto-Rosas, Juan Ernesto Cruz-Castillo, Alessandra Iturburu-Enríquez

S104
Factores asociados e implicados en la exteriorización de marcapasos definitivo, seguimiento a cinco años
Prevalence and implicated risk factors associated with the exteriorization of cardiac pacemakers: 5 year follow-up
Marco Argüello-Hurtado, Milton Ernesto Guevara-Valdivia, Zulema Lisbeth Aranda-Ayala, Javier Hernández-Lara

Homenaje
Tribute

S109
¿Por qué fue nombrado "Dr. Antonio Fraga Mouret" el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza?
Why Hospital de Especialidades del Centro Medico la Raza was called Dr. Antonio Fraga Mouret?
Ignacio Carranza-Ortiz, Francisco Espinosa-Larrañaga

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social

La Raza Hospital, opened in early 1954, this hospital emerged as a symbol of the Instituto Mexicano del Seguro Social. Twenty years later, the Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza is built on adjacent land as a new building and inaugurated as a symbol of the institutional specialized care.

El Hospital de la Raza, inaugurado a principios del año 1954 emergió como el simbolo hospitalario del Instituto Mexicano del Seguro Social. Veinticinco años después se inaugura el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza construido en terrenos aledaños como un edificio nuevo y como símbolo de la atención especializada institucional.

Keywords: History of medicine, Health policy, Planning and management, Mexico

Palabras clave: Historia de la medicina, políticas, planificación y administración en Salud, México

Antonio Fraga-Mouret[a]

[a]Dirección de Educación e Investigación de la Secretaría de Salud del Distrito Federal

Comunicación con: Antonio Fraga-Mouret
Teléfono: (55) 5255 2700
Correo electrónico: antonio.fraga@cablevisión.net.mx

Recibido: 26/10/2014
Aceptado: 06/03/2015

El 20 de abril del 1979 fue inaugurado el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza (HECMR) por el entonces Presidente de la República, el Lic. José López Portillo y el Director General, el Lic. Arsenio Farell Cubillas, iniciando de esta manera su actividad asistencial, educativa y de investigación para el beneficio de los derechohabientes de la institución.

La inauguración del HECMR fue el evento final de una historia que, desde su concepción, tenía como único objetivo su realización. El nacimiento de este hospital se generó a partir de la idea del Dr. Luis Castelazo Ayala, entonces Subdirector General Médico, quien con su equipo de trabajo reconoció la necesidad de crear un hospital de alta especialidad en el área urbana y conurbada con la mayor densidad de industrias, y por ende de derechohabientes, que es la zona norte de nuestra ciudad.

Ciertamente en La Raza ya existía el Hospital General, el de Gineco-Obstetricia No. 3, y el de Infectología, pero se requería el Hospital de Alta Especialidad y el Banco de Sangre para completar y consolidar el Centro Médico La Raza.

Existen varios factores para que las 35 áreas médicas y los 22 cursos de especialidad se desarrollaran con rapidez, logrando la excelencia en un periodo no mayor a dos años. Los factores que fomentaron el éxito del Hospital de Especialidades fueron: en primer lugar, el apoyo incondicional de la Dirección General y del Subdirector Médico del Instituto; en segundo lugar, fue que el área administrativa se dedicara a atender las

necesidades de los médicos y los pacientes. Sin duda, también influyó la aceptación de las autoridades para que, por primera vez, todos los puestos de confianza del área médica, desde la Dirección a la Jefatura de Servicio, fueran otorgados por examen de oposición. Los ganadores del puesto participaron en la elaboración conjunta del programa y de las líneas prioritarias para el trabajo clínico, docente y de investigación de la nueva unidad. Cabe decir que la mayoría de las jefaturas fueron ocupadas por médicos jóvenes, inquietos, productivos y con lealtad institucional, con una edad promedio no mayor a los 40 años. A través de estos siete lustros, la mayoría de ellos hoy se encuentran jubilados o se nos han adelantado en el camino de la vida; por tanto, las nuevas generaciones deben guardar una gratitud para los que fueron sus maestros y compañeros.

A mediados de noviembre de 1978, previo a la inauguración del hospital, el Director, el Subdirector y dos Jefes de División tuvimos la oportunidad de intervenir en cambios arquitectónicos que modificaron distintas áreas del hospital, por ejemplo: se dotó de un auditorio que no existía en el proyecto inicial, así como de áreas de trabajo para médicos de base de cada servicio, se realizó la modificación del área de enfermería en terapia intensiva y de la unidad de coronaria, entre otras. Asimismo, resultó de gran beneficio logístico para la atención de los pacientes la unidad de Consulta Externa del hospital.

Aunado a lo anterior, la labor asistencial se inició con gran calidad y calidez, atributos que se han reconocido durante estos 35 años de atención a pacientes y familiares.

Otros de los grandes éxitos conseguidos en "La Raza" fueron que antes de que el hospital cumpliera los seis meses de existencia, se efectuó el primer trasplante de riñón y con estricta observancia de protocolos se continuaron haciendo trasplantes que fueron los pioneros en nuestro país y fuera de él, como el trasplante de medula ósea, páncreas, corazón, y células suprarrenales a cerebro para el tratamiento del Parkinson; así como la implementación de un intenso proyecto para la procuración de órganos que continúa siendo primordial para el programa de trasplantes.

De manera paralela se inició la producción de publicaciones de todas las especialidades, las cuales han hecho destacar a esta unidad como un emblema de productividad científica reconocida a nivel nacional e internacional.

El personal médico, a lo largo de estos años de esfuerzo en la asistencia, docencia e investigación, ha sido reconocido en premiaciones y presidencias de sociedades, congresos nacionales e internacionales, en el Sistema Nacional de Investigadores, la Academia Mexicana de Cirugía y en la Academia Nacional de Medicina.

Sin embargo, fueron dos los eventos trágicos pusieron a prueba la capacidad resolutiva del personal del hospital: la explosión de San Juan Ixhuatepec y el terremoto de la Ciudad de México del 19 de septiembre de 1985. En las dos ocasiones se dio de alta a pacientes previamente ingresados y se recibió a los afectados por ambas tragedias, requiriéndose movilizar a más de 250 pacientes sin accidente alguno; también se recibió a todo el personal del Hospital General del Centro Médico Nacional, el cual permaneció hasta un año en nuestra unidad.

Posterior a cumplir los primeros 15 años de servicio, el HECMR recibió el 4 de agosto de 1994, por acuerdo del H. Consejo Técnico del Instituto Mexicano del Seguro Social el nombre "Dr. Antonio Fraga Mouret".

Han sido 35 años de trabajo constante, eficaz y humano los que mantienen al Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza como unidad insigne de esta gran institución que es el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Al índice

Fiebre de origen oscuro, comparación de dos series con 26 años de diferencia

Moisés Casarrubias-Ramírez,[a] José Alfredo Alfaro-Mejía,[b] Juan De Santiago-Leaños,[c] Sergio Alberto Mendoza-Álvarez,[d] Luis Francisco Pineda-Galindo,[e] Olga Lidia Vera-Lastra[f]

Fever of unknown origin, comparing two series with 26 years of difference

Introduction: Fever of unknown origin (FUO) remains a syndrome with difficult approach and changing spectrum.
Our aim was to compare two series of FUO patients seen at the Department of Internal Medicine, Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza, Mexico City.
Methods: Data from FUO series from 1979-87 were compared with those from 2004-14 series. We analyzed demographic data, final diagnoses, and diagnostic tests used. We report median and range for numerical variables and frequencies for nominal data, bivariate analysis was done with chi-square or Fisher´s test as needed using SPSS version 17.0 for MAC and open-epi version 3.7.
Results: One hundred twenty seven patients were included in the 1979-87 series and 118 in the 2004-14 series.
There were more non-infectious inflammatory diseases ($p = 0.0004$) and less infectious diseases ($p = 0.024$) in the 2004-14 series. We observed no significant differences in neoplastic diseases and undiagnosed cases between the two series. Laboratory tests and their diagnostic utility were similar in both series, but image studies were less useful in the 2004-14 series. Biopsy and laparotomy remained as frequent and useful tools in both series.
Conclusions: The recent series had more non-infectious inflammatory diseases and less infectious causes of FUO. Invasive studies remain as useful diagnostic aids in a significant number of cases.

Keywords
Fever of unknown origin
Non-infectious inflammatory diseases
Infectious diseases
Neoplastic diseases

Introducción: la fiebre de origen oscuro (FOO) es un síndrome de abordaje difícil y espectro cambiante. El objetivo fue comparar dos series de FOO estudiadas en el departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.
Métodos: fue un estudio comparativo de datos secundarios: los datos de la serie 1979-87, que fueron publicados por Frati et al.[1] y los de la serie 2004-14, registrados en la base de datos de FOO del departamento de Medicina Interna. Se compararon datos demográficos, diagnósticos finales y pruebas diagnósticas utilizadas. Se describen mediana y amplitud para las variables numéricas y distribución de frecuencias para las variables nominales. El análisis bivariado se hizo con chi cuadrada o prueba de Fisher con los programas SPSS versión 17.0 para MAC y open epi versión 3.7.
Resultados: se incluyeron 127 pacientes en la serie 1979-87, y 118 en la 2004-14. La serie más reciente tuvo menos casos ocasionados por infecciones, ($p = 0.024$), y más enfermedades inflamatorias no infecciosas ($p = 0.0004$). Se mantuvieron constantes las enfermedades neoplásicas y los casos con diagnóstico desconocido. Variaron poco las pruebas de laboratorio realizadas y su utilidad diagnóstica; en cambio los estudios de imagen fueron menos útiles en la serie 2004-14 ($p = 0.00003$). Las biopsias y la laparotomía fueron frecuentemente realizadas y útiles en ambas series.
Conclusiones: En la última serie hubo más enfermedades inflamatorias no infecciosas a expensas de un menor número de infecciones. Los estudios invasivos siguen siendo necesarios.

Palabras clave
Fiebre de origen oscuro
Causas infecciosas
Enfermedades inflamatorias no infecciosas
Enfermedades neoplásicas

[a-f]Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social.

[a,c,d,e,f]División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Distrito Federal, México

Comunicación con: Moisés Casarrubias-Ramírez.
Teléfono: (55) 5689 5187
Correo electrónico: moi.casarrubias@gmail.com

Recibido: 22/10/2014

Aceptado: 06/03/2015

La fiebre de origen oscuro (FOO), es un síndrome caracterizado por un espectro clínico de pacientes que acuden a consulta por presentar fiebre como manifestación única o predominante, de magnitud considerable (> 38.3 grados), duración prolongada (> 3 semanas), y en quienes los resultados de la evaluación clínica y estudios paraclínicos iniciales no han identificado su causa.[2] Para simplificar el reporte de las causas de este síndrome, se han agrupado en cinco categorías: enfermedades infecciosas, neoplásicas, inflamatorias no infecciosas (EINI), misceláneas y de origen desconocido.[2] Debido a la gran diversidad de enfermedades causales, este síndrome representa un reto diagnóstico para el médico y un consumo significativo de recursos para las instituciones de salud.

Los criterios para clasificar la FOO han ido evolucionando, desde que Petersdorf propuso en 1961, los siguientes: fiebre mayor de 38.3 °C en varias ocasiones, por más de tres semanas y diagnóstico incierto después de una semana de estudios en un internamiento hospitalario;[3] dichos criterios se han modificado por los cambios en el perfil epidemiológico de las enfermedades febriles, la disponibilidad de nuevos recursos para el diagnóstico, la aparición de nuevas enfermedades, y los cambios en los estilos de práctica médica en diferentes sistemas de salud.

Durak y Street,[4] propusieron suprimir la necesidad de una semana de hospitalización y cambiarla por una estancia intrahospitalaria de solo 3 días, o bien, 3 consultas externas subsecuentes sin llegar a un diagnóstico etiológico, reflejando un cambio hacia la medicina ambulatoria y una mayor disponibilidad de recursos para estudiar en menor tiempo a los pacientes. Finalmente, Knockaert y otros autores,[2,5] han propuesto un listado mínimo y más o menos uniforme de estudios diagnósticos negativos para poder clasificar a un paciente como portador de FOO.[1] Estos cambios han ocasionado la selección de pacientes con un abordaje más difícil, modificando la distribución relativa de las distintas enfermedades causales[6-7] y aumentando la proporción de casos sin diagnóstico etiológico.[8-9] También ha ocasionado variaciones en las pruebas diagnósticas utilizadas.[9-10]

Conocer la epidemiología local y nacional en cuanto a las causas del síndrome, así como los estudios diagnósticos útiles, es de gran ayuda para el abordaje de estos pacientes. Esto justifica el análisis periódico de las casuísticas locales.[1] Por ello, decidimos hacer un análisis comparativo de dos series de pacientes con FOO estudiado con 26 años de diferencia en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Métodos

En 1988, Frati *et al.*[1] publicaron un estudio descriptivo de FOO, analizando retrospectivamente los expedientes (n = 97), y los resúmenes clínicos (n = 30) de 127 pacientes hospitalizados en el departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza entre mayo de 1979 y abril de 1987, reportando datos demográficos, clínicos, causas del síndrome y utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas. Los datos correspondientes a la serie 1979-1987, fueron tomados de dicha publicación.

Cuadro I Criterios de selección para las dos series de fiebre de origen oscuro del estudio

Serie 1979-87 (Petersdorf)	Serie 2004-14 (Knockaert)
1.- Fiebre ≥ 3 semanas de duración	1.- Fiebre ≥ 3 semanas de duración
2.- Temperatura ≥ 38 grados confirmada en el hospital al menos en dos ocasiones	2.- Temperatura ≥ 38.3 grados confirmada en el hospital al menos en dos ocasiones
3.- Sin orientación diagnóstica después de: • Historia clínica • Biometría hemática y sedimentación globular • Pruebas de función hepática • Reacciones febriles • Examen general de orina • Rx PA de tórax • Placa simple de abdomen	3.- Sin orientación diagnóstica después de: • Historia clínica • Pruebas sanguíneas de rutina (biometría hemática, química sanguínea, perfil hepático, electrolitos y enzimas musculares) • Examen general de orina • Cultivos (al menos 2) de sangre y orina Rx PA de tórax • Ultrasonido abdomino-pélvico • Anticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilo y factor reumatoide • Serología infecciosa de acuerdo a epidemiología local (Reacciones febriles, serología IgM para virus de Epstein Barr y citomegalovirus, panel de hepatitis viral).

Cuadro II Distribución de las categorías diagnósticas por serie de fiebre de origen oscuro

Categoría Diagnóstica	Serie 1979-87	Serie 2004-14	p*
Infecciones	53 (41.7 %)	33 (27.9 %)	0.024
Neoplasias	22 (17.3 %)	23 (19.5 %)	0.662
Enfermedades inflamatorias no infecciosas	23 (18.1 %)	40 (33.9 %)	0.004
Causas misceláneas	9 (7.1 %)	3 (2.5 %)	0.094
Fiebre de origen indeterminado	20 (15.7 %)	19 (16.1 %)	0.930
Total	127	118	

Chi cuadrada en todas las comparaciones.

El departamento de Medicina Interna del mismo hospital ha registrado una base de datos de los pacientes con FOO, la cual se construyó en dos etapas. Inicialmente se recolectaron de forma retrospectiva los datos de los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados entre el último trimestre de 2003 hasta diciembre de 2007. A partir de enero de 2008, los casos incluidos se fueron registrando prospectivamente, hasta completar un total de 118 casos para el 31 de mayo de 2014. Los datos correspondientes a la serie 2004-2014 fueron tomados de dicha base de datos.

Los criterios de selección para cada serie se resumen en el cuadro I y reflejan los criterios prevalentes en cada periodo de tiempo. Considerando que se trata de un estudio de datos secundarios (una publicación y una base de datos), el análisis se restringió a los datos de la publicación previa que podían ser susceptibles de un análisis comparativo con la base de datos actual. De esta forma, se comparó la incidencia del síndrome como causa de internamiento, la distribución por edad y sexo, el tiempo de estancia hospitalaria, la frecuencia relativa de las enfermedades causales, así como las pruebas diagnósticas reportadas como decisivas para el diagnóstico final, las cuales fueron clasificadas en estudios de laboratorio, imagen, biopsias y laparotomía protocolizada. Debido a que se carece de los datos individuales de edad, y estancia hospitalaria de la serie 1979-1987, no se realizó un análisis estadístico comparativo de dichas variables. La proporción de las diferentes categorías causales, las entidades nosológicas específicas, las pruebas diagnósticas útiles y la proporción de defunciones se comparó con chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, de acuerdo al número de sujetos analizables y los valores esperados de cada variable.

El análisis descriptivo de la serie 2004-2014 se realizó con el programa SPSS versión 17.0 para MAC, y el análisis comparativo entre las dos series, para datos resumen, se realizó con el programa open-epi versión 3.7. Se consideró estadísticamente significativa, una $p < 0.05$ y todos los análisis fueron de dos colas.

Resultados

Variables clínicas y sociodemográficas:

La serie 1979-1987 incluyó 127 casos que representaron el 1.06 % de los 11 896 internamientos en el departamento durante ese periodo, para un promedio de 15.8 casos por año. Un total de 65 casos (51.2 %) fueron del sexo femenino y la edad fluctuó entre 16 y 80 años, con una mediana de 37. Los diagnósticos definitivos se agruparon en: infecciones, 53 casos (41.7 %); EINI, 23 (18.1 %); neoplasias, 22 (17.3 %); misceláneas, 9 (7.1 %), y fiebre de origen no determinado, 20 casos (15.7 %) (cuadro II). El tiempo transcurrido desde el momento del ingreso hasta el diagnóstico definitivo varió de 4 a 300 días, con una mediana de 15 días. No se detectaron diferencias significativas en las manifestaciones clínicas de las diferentes categorías causales, solo se encontró una mayor velocidad de pérdida de peso en el grupo de pacientes con enfermedades neoplásicas (2.3 kg/mes).

La serie 2004-14 incluyó 118 casos que representaron el 1.3 % de los 8982 internamientos en dicho periodo, para un promedio de 11.8 casos por año. De estos, 71 casos (60.2 %) fueron del sexo masculino y la edad fluctuó entre 16 y 87 años, con una mediana de 40. Los diagnósticos definitivos incluyeron 33 casos de enfermedades infecciosas (27.9 %); 40 de EINI (33.9 %); 23 pacientes con neoplasias (19.5 %); 3 casos de enfermedades misceláneas (2.5 %), y 19 casos de fiebre de origen indeterminado (16.1 %). Estos resultados reflejan un incremento significativo en la frecuencia de EINI (p = 0.004) a expensas de un descenso en el número de infecciones (p = 0.024). No se observó ninguna diferencia significativa en la proporción de pacientes con fiebre de origen indeterminado al finalizar el protocolo de estudio. El tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el momento del diagnóstico varió de 4 a 180 días con una mediana de

22, lo que representó un incremento de una semana en el tiempo de estudio con respecto a la serie anterior. También se encontró una mayor frecuencia de pérdida de peso en la categoría neoplásica (OR 5.3, IC 95 % 1.67-16.68, $p = 0.002$), aunque la velocidad de la pérdida de peso no pudo ser estimada por no existir registro cuantitativo de la misma en la base de datos.

Diagnósticos finales por categorías:

Infecciones:

Las causas infecciosas de ambas series se resumen en el cuadro III. Con fines de análisis, se clasificaron arbitrariamente en sistémicas y localizadas. En ambas series fueron mucho más frecuentes las infecciones sistémicas. Para la serie 1979-1987 la causa más común fue la tuberculosis (13 casos), siendo todos de localización extrapulmonar, seguida de endocarditis (7 casos), brucelosis y salmonelosis (6 casos cada uno), absceso hepático amibiano (5 casos), paludismo y abscesos abdominales (3 casos cada uno). Para la serie 2004-2014, la infección más común también fue la tuberculosis (17 casos), once de ellos con TB diseminada (dos o más localizaciones documentadas o tuberculosis miliar) y solo 3 con localización pulmonar; seguidos de septicemia de origen incierto (3 casos), colangitis, orquiepididimitis, y abscesos abdominales (2 casos cada uno). En ambas series hay un predominio de las infecciones sistémicas en general, y de la tuberculosis en particular, sin embargo hay una clara reducción en los casos de endocarditis y una virtual desaparición de los casos de brucelosis y paludismo. La proporción de casos de tuberculosis aumentó en la serie 2004-14 con 68 frente a 33.3 % de las infecciones sistémicas ($p = 0.013$). Los abscesos abdominales fueron una causa frecuente de FOO secundaria a infección localizada en los dos grupos de pacientes.

Neoplasias:

Las causas neoplásicas se resumen en el cuadro IV. La frecuencia relativa de esta categoría tuvo poca variación entre ambas series 17.3 frente a 19.5 % ($p = 0.661$). De los 22 casos en la serie 1979-1987, 16 fueron neoplasias hematológicas (72.7 %), siendo las más frecuentes los linfomas con 11 casos (50%), predominando la enfermedad de Hodgkin en 9 de ellos. Solo 6 pacientes tuvieron carcinomas (27.3 %), siendo el más frecuente el cáncer metastásico de primario desconocido con 3 casos (13.6 %), y el cáncer de mama con dos (9 %).

De los 23 casos de la serie 2004-2014, 17 tuvieron neoplasias hematológicas (73.9 %) con 11 linfomas (47.8 %), pero con un aumento en la frecuencia relativa de linfoma no Hodgkin con 7 casos (41.2 %), que no llegó a ser significativo ($p = 0.142$). Un total de 6 pacientes tuvieron carcinomas y la mitad de ellos tuvieron cáncer metastásico de primario desconocido, sin considerar otro paciente con carcinomatosis peritoneal (que también es un tumor maligno sin primario identificado). La distribución de las enfermedades en esta categoría mostró mínimas variaciones resaltando la inversión en los tipos de linfoma diagnosticados.

Cuadro III Distribución de causas infecciosas por serie de fiebre de origen oscuro

	Infecciones sistémicas				Infecciones localizadas		
	Serie: 1979-87	2004-14			Serie: 1979-87	2004-14	
	n = 39	*n* = 25			*n* = 13**	*n* = 8	
Infección	No (%)	No (%)	*p**	Infección	No (%)	No (%)	*p*
Tuberculosis	13 (33.3)	17 (68.0)	.013	A. hepático amibiano	5 (38.4)	0 (0)	.233
Endocarditis	7 (17.9)	1 (4.0)	.201	Absceso abdominal	3 (23.0)	2 (25.0)	ns
Brucelosis	6 (15.4)	0 (0.0)	.175	Colonización catéter	1 (7.7)	0 (0.0)	ns
Salmonelosis	6 (15.4)	1 (4.0)	.312	Bronquiectasias	1 (7.7)	0 (0.0)	ns
Paludismo	3 (7.7)	0 (0.0)	.706	Sinusitis	1 (7.7)	0 (0.0)	ns
Hepatitis B	1 (2.6)	0 (0.0)	ns	Proctitis	1 (7.7)	0 (0.0)	ns
Septicemia	1 (2.6)	3 (12.0)	.322	Meningitis	1 (7.7)	1 (12.5)	ns
Toxoplasmosis	1 (2.6)	1 (4.0)	ns	Orquiepididimitis	0 (0)	2 (25.0)	.875
Citomegalovirus	0 (0.0)	1 (4.0)	ns	Colangitis	0 (0)	2 (25.0)	.875
E. de Chagas	0 (0.0)	1 (4.0)	ns	I. vías urinarias.	0 (0)	1 (12.5)	ns
Infección VIH *	1 (2.6)	0 (0.0)	ns				

* Todas las comparaciones con prueba de Fisher. Los valores reportados no significativos (ns) corresponden a cálculos de $p > 0.999$ con el programa open-epi, los demás valores se reportan con probabilidad exacta.
**La serie 1979-87 no reportó el diagnóstico de una de sus infecciones localizadas.

Cuadro IV Distribución de causas neoplásicas por serie de fiebre de origen oscuro

	Neoplasias hematológicas				Carcinomas		
	Serie: 1979-87	2004-14			Serie: 1979-87	2004-14	
	n = 16	*n* = 17			*n* = 6	*n* = 6	
Neoplasia	No (%)	No (%)	*p**	Neoplasia	No (%)	No (%)	*p**
E. de Hodgkin.	9 (56.2)	4 (23.5)	.116	Ca 1º desconocido	3 (50.0)	3 (50.0)	ns
L. No Hodgkin	2 (12.5)	7 (41.2)	.142	Mama	2 (33.3)	0 (0)	ns
Mieloma múltiple	2 (12.5)	1 (5.9)	.953	Vesícula	1 (16.6)	0 (0)	ns
Macroglobulinemia	1 (6.2)	0 (0)	ns	Próstata	0 (0)	1 (16.6)	ns
Leucemias	1 (6.2)	1 (5.9)	ns	Carcinomatosis peritoneal	0 (0)	1 (16.6)	ns
Histiocitosis	1 (6.2)	1 (5.9)	ns	Tumor retroperitoneal	0 (0)	1 (16.6)	ns
Metaplasia mieloide	0 (0)	2 (11.8)	ns				
S. Mielodisplásico	0 (0)	1 (5.9)	ns				

*Todas las comparaciones con prueba de Fisher. Los valores reportados no significativos (ns) corresponden a cálculos de $p > 0.999$ con el programa open-epi, los demás valores se reportan con probabilidad exacta.

Enfermedades inflamatorias no infecciosas:

Las causas de esta categoría se resumen en el cuadro V. Se observa un incremento significativo de estos casos en la serie 2004-2014 ($p = 0.004$), y aunque en ambas predomina el lupus eritematoso sistémico como la causa más frecuente con 11 y 18 casos respectivamente, (47.8 frente a 45.0 %), resalta el incremento relativo en los casos de Enfermedad de Still en la casuística más reciente ($n = 11$), aunque la diferencia no llegó a ser significativa (17.4 frente a 30 %, $p = 0.423$). No hay diferencias sustanciales en cuanto a las otras enfermedades de esta categoría. Uno de los casos de la serie 1979-1987, fue reclasificado dado que su diagnóstico final era hepatitis autoinmune, y esta enfermedad actualmente se clasifica como inflamatoria no infecciosa y no como miscelánea.

Misceláneas.

Esta categoría se redujo de 9 casos en la serie 1979-1987 a solo 3 casos en la 2004-2014. La serie de Frati *et al.* reportó 4 casos de fiebre facticia, dos por cirrosis hepática, dos pacientes con enfermedad de Caroli, así como un caso de anemia hemolítica autoinmune y otro de anemia perniciosa. En la serie actual no se reportaron casos de FOO en pacientes con cirrosis hepática y no se observó ningún caso enfermedad de Caroli, como tampoco de fiebre facticia; esto último debido a que todos los casos de la serie 2004-14, requerían que la fiebre fuese confirmada mediante una medición de temperatura realizada de forma vigilada por el personal de salud. En cambio, se reportan dos casos con hepatitis granulomatosa que continúa siendo un diagnóstico reportado en las series de FOO, pero no es un diagnóstico definitivo. Anteriormente estos casos recibían prueba terapéutica con antifímicos y si mejoraban se reclasificaban como tuberculosis. Actualmente, si no se puede establecer un diagnóstico específico y sus condiciones clínicas son estables, son seguidos sin tratamiento y la fiebre suele remitir espontáneamente como ocurrió en estos dos casos. El otro caso de la serie 2004-14 de esta categoría correspondió a una paciente con pseudotumor inflamatorio.

Casos con diagnóstico indeterminado.

Se presentaron un total de 20 casos con diagnóstico causal indeterminado en la serie 1979-87 y 19 en la serie 2004-14 (15.7 frente a 16.1 %, $p = 0.939$). En ambas series los pacientes de esta categoría tuvieron una fiebre autolimitada que se resolvió espontáneamente en 17 casos de la serie 1979-87 y en 18 casos de la serie 2004-14 (84.2 frente a 95 %, $p = 0.268$). Dos de los casos de la serie 1979-87 recibieron prueba terapéutica con antifímicos y también se resolvió la fiebre, en tanto que otro paciente falleció sin diagnóstico. En la serie 2004-14, un paciente abandonó seguimiento por lo que se desconoce su evolución.

Pruebas Diagnósticas.

Exámenes de laboratorio: Las pruebas de laboratorio (las cuales se resumen en el cuadro VI) fueron decisivas para el diagnóstico. En ambas series los anticuerpos antinucleares fueron la prueba de laboratorio que permitió diagnosticar el mayor número de casos, esto debido a la alta frecuencia de lupus eritematoso sistémico (LES) en ambas series. Esta prueba fue positiva solamente en pacientes con enfermedades de la colágena en la serie 1979-87, pero los autores no reportaron la totalidad de pacientes analizados con

Cuadro V Distribución de causas inflamatorias no infecciosas por serie de fiebre de origen oscuro

Enfermedad	Serie 1979-87 *n* = 127 No (%)	Serie 2004-14 *n* = 118 No (%)	*p*
Lupus eritematoso sistémico	11 (47.8)	18 (45.0)	*p* = ns
Enfermedad de Still	4 (17.4)	12 (30.0)	*p* = .423
Dermatomiositis	2 (8.7)	0 (0)	*p* = ns
Poliarteritis nodosa	2 (8.7)	1 (2.5)	*p* = .598
Otras vasculitis	2 (8.7)	3 (7.5)	*p* = ns
Polimialgia reumática	1 (4.3)	0 (0.0)	*p* = .989
Síndrome de sobreposición	0 (0.0)	1 (2.5)	*p* = ns
Síndrome antifosfolípido (TVP)	0 (0.0)	1 (2.5)	*p* = ns
Hepatitis autoinmune	1 (4.3)	0 (0.0)	*p* = .989
Sarcoidosis	0 (0.0)	1 (2.5)	*p* = ns
Granulomatosis de Wegener	0 (0.0)	1 (2.5)	*p* = ns
Eritema nodoso	0 (0.0)	1 (2.5)	*p* = ns
Total	23 (100)	40 (100)	

*Todas las comparaciones con prueba de Fisher. Los valores reportados no significativos (ns) corresponden a cálculos de $p > 0.999$ con el programa open-epi, los demás valores se reportan con probabilidad exacta.

esta prueba. En la serie 2004-14, la prueba presentó un mayor número de falsos positivos (todos con títulos ≥ a 1/160) dado que se realizaba como tamizaje en la casi totalidad de los pacientes para ser clasificados como FOO. En los dos grupos de pacientes fueron útiles los cultivos, tinciones y la serología para agentes infecciosos, pero las baciloscopías tienden a ser sustituidas por técnicas de biología molecular como la PCR que es más sensible y sobre todo, más específica.

Estudios de imagen: Las pruebas de imagen más útiles para el diagnóstico en ambas series se resumen en el cuadro VI. Puede observarse una clara disminución de los estudios de imagen (y particularmente la tomografía computarizada y el ultrasonido de abdomen), como pruebas decisivas para el diagnóstico de la causa de FOO, entre la serie 1979-87 y la 2004-2014. Las pruebas de imagen fueron decisivas en 38/127 casos para la serie 1979-87 y en solo 12 de 118 casos para la de 2004-2014 (29.9 frente a 10.2 %), $p = 0.0001$). Esto se encuentra en relación con una disminución en los casos de absceso hepático amibiano y abscesos abdominales entre ambas series, y al hecho de que un ultrasonido negativo es ahora una prueba de escrutinio necesaria para clasificar a un paciente como portador de FOO. Otras técnicas radiográficas simples han caído en desuso en el abordaje de este tipo de pacientes.

Estudios Endoscópicos: Solo 3 casos entre las dos series fueron diagnosticados con estudios endoscópicos.

- Biopsias: Las biopsias permitieron el diagnóstico en 25 casos de la serie 1979-87 y en 29 pacientes de la serie 2004-14 (19.6 frente a 24.5 %, $p = 0.356$). Se desconoce cuántas biopsias se realizaron en los pacientes de la serie 1979-87, ya que solo se reportaron aquellos casos en los que fueron diagnósticas (cuadro VII). En la serie 2004-2014, se realizó al menos una biopsia en 68 pacientes (57.6 %). En ambas series las biopsias más útiles fueron las de ganglio linfático, hígado y médula ósea. La biopsia de piel permitió un mayor número de diagnósticos en la serie 2004-2014. No se observaron diferencias ni en la tendencia de realización, ni en la utilidad diagnóstica de estos procedimientos invasivos.
- Laparotomía exploradora: Se realizó en 16/127 casos de la serie 1979-87 y en 20/118 pacientes de la serie 2004-2014 (12.6 frente a 16.9 %, $p = 0.336$), siendo diagnóstica en 10 casos de la serie anterior y en 13 de la serie actual (62.5 frente a 65 %, $p = 0.876$). Contrario a lo esperado, no se observó una reducción en el empleo de este procedimiento y, por otro lado, se mantuvo un rendimiento diagnóstico superior al 60 %. En más de la mitad de los casos de ambas series, el diagnóstico obtenido por laparotomía correspondió a casos de linfoma y de tuberculosis, y en menor número a otras patologías intraabdominales.
- Evolución: Se desconoce la evolución de los pacientes en la serie 1979-87, pues solo se reportó el número de defunciones. Un total de nueve pacientes fallecieron (7.1 %), tres de ellos con infecciones, tres con enfermedades inflamatorias no infecciosas, dos con neoplasias y uno con diagnóstico indeterminado.
- En la serie 2004-14, 47 pacientes se curaron (39.8 %), 49 pacientes mejoraron (41.5 %), 12 pacientes fallecieron y 10 pacientes fueron dados de alta con vida pero se desconoce su evolución a seis meses, 9 de ellos porque fueron referidos a otros servicios u hospitales para continuar su tratamiento y otro por pérdida de seguimiento. No hubo diferencia con respecto a las defunciones (7.1 frente a 10.2 %, $p = 0.389$). La serie 2004-14, mostró un predominio de enfermedades neoplásicas en los pacientes que fallecieron (8 casos), que no alcanzó significancia estadística debido al bajo número de defunciones registradas (22.2 frente a 66.6 %, $p = 0.112$).

Discusión

La frecuencia de las causas de FOO está influenciada por aspectos de tipo epidemiológico, filtros de referencia de casos, así como por los recursos disponibles para el estudio de los pacientes. Por este motivo se ha dado una transición modificando el espectro clínico de los pacientes con este síndrome.

Los resultados de Frati,[1] son consistentes con la mayoría de sus series contemporáneas, con mayor frecuencia de infecciones, seguido de enfermedades neoplásicas, EINI en tercer lugar, y pocos casos con diagnóstico indeterminado, generalmente menos del 20 %. Este tipo de hallazgos fueron reportados tanto en México[11,13] como en el extranjero.[14]

La comparación de estas dos series, muestran una reducción en las causas infecciosas y un aumento en los pacientes con EINI, con una reducción en las enfermedades neoplásicas. Esta tendencia ha sido reportada por Knockaert y De Kleijn desde la década de los 90, cuando ambos reportaron un 25 % de enfermedades infecciosas y una cifra de 24 a 26 % de EINI, y se hizo más notoria en los estudios de Vanderschueren y Bleeker-Rovers publicados en 2003 y 2007 respecti-

Cuadro VI Pruebas de laboratorio e imagen decisivas para el diagnóstico por serie de fiebre de origen oscuro

Prueba diagnóstica	Serie 1979-87 *n* = 127 No (%)	Serie 2004-14 *n* = 118 No (%)	*p*
Laboratorio:			
Inmunología (ANAS, ANCAS, FR Acl)	12 (8.7)	20 (14.4)	.120
Microbiología (cultivos y tinciones)	2 (16.5)	7 (5.9)	.014
Serología de agentes infecciosos	7 (5.5)	5 (3.9)	.241
Electroforesis de proteínas	2 (1.6)	2 (1.6)	*p* = ns
Biometría hemática	1 (0.8)	0 (0.0)	*p* = ns
PCR para *Mycobacterium tuberculosis*	0 (0.0)	5 (3.9)	*p* =.894
Total	43 (33.8)	38 (32.2)	*p* =.783
Imagen:			
Tomografía de abdomen	10 (7.8)	3 (2.5)	.111
Ultrasonido de abdomen	9 (7.1)	2 (1.7)	.073
Radiografías convencionales	8 (6.3)	4 (3.4)	.450
Ecocardiografía	6 (4.7)	1 (0.8)	.145
Gamagrafía	5 (3.9)	1 (0.8)	.249
Doppler venoso	0 (0.0)	1 (0.8)	*p* = ns
Total	38 (29.9)	12 (10.2)	.0001

*Las comparaciones entre las pruebas individuales con prueba exacta de Fisher y la comparación de los datos agrupados por tipo de estudio con chi cuadrada. Los valores reportados no significativos (ns) corresponden a cálculos de $p > 0.999$ con el programa open-epi, los demás valores se reportan con probabilidad exacta.

vamente, en los que las EINI fueron la primera causa y las infecciones cayeron por debajo del 20 % de los casos.[8-9] Efstathiou[17] en Grecia reporta también las EINI como primera categoría con 33 % de los casos, apenas por arriba de las infecciones con el 30 %. Esta distribución, sin embargo, no es uniforme y existen estudios recientes en otras regiones de Europa, como los reportados por Colpan[18] y Baicus[19] en Turquía y Rumania, que continúan mostrando una predominancia de infecciones al igual que Liu[20] en Taiwan y Naito[21] en Japón.

Hayakawa[22] *et al.* llevaron a cabo una revisión de 26 estudios de FOO publicados entre 2000 y 2011 que incluyeran un mínimo de 50 pacientes, y en la sumatoria de dichas series se observa que las infecciones siguen siendo la primera causa de FOO con 36 %, seguido de las EINI con 20.9 % y una proporción ascendente de casos sin diagnóstico con un 23.7 %. En general, los estudios de países en desarrollo, los realizados en hospitales comunitarios o bien en hospitales de referencia que reciben pacientes de áreas rurales continúan mostrando una predominancia de las infecciones, en tanto que los estudios de países desarrollados, los de hospitales universitarios o centros urbanos han mostrado un viraje con un incremento de EINI. El único estudio reciente publicado en México por Arce-Salinas[23] en un hospital de la Ciudad de México, reportó un 42 % de infecciones y 26.6 % de EINI con solo 11.1 % de casos sin diagnóstico, sin embargo, el pequeño número de pacientes pudo haber ocasionado una muestra poco representativa. La población atendida en nuestro hospital está constituida por trabajadores asalariados que viven predominantemente en áreas urbanas, y que son referidos de hospitales generales que representan un nivel previo de atención donde se resuelve una proporción significativa de los casos. Este filtro de selección pudo ocasionar una representación poco significativa de las infecciones como causas de FOO en nuestra muestra. Otra causa, puede ser el hecho de que nuestra serie más reciente excluyó todos los pacientes con infección por VIH, por considerarlos una categoría aparte de acuerdo a la clasificación propuesta por Durack y Street, en tanto que otros autores sí incluyen aquellos casos que no tenían diagnóstico previo de la infección al momento de iniciar con FOO. Esto puede explicar la diferencia, dado que la infección por VIH es una de las causas infecciosas más frecuentes reportadas por estos mismos autores.[20,23]

Las infecciones específicas también han mostrado variaciones y son más influenciadas por la epidemiología local, sin embargo la mayoría de las series, independientemente de su origen, continúan reportando la tuberculosis como la infección más frecuente, particularmente la de localización extrapulmonar,[18,20] hallazgo compartido por las dos series de nuestro hospital, a pesar de su distancia en el tiempo. Otras infecciones reportadas con frecuencia incluyen la endocarditis,[17,21] la salmonelosis y la brucelosis,[24] que, aunque frecuentes en la serie 1979-87, fueron muy raras en la serie actual. Por otro lado, hay una

Cuadro VII Biopsias y laparotomías decisivas para el diagnóstico por serie de fiebre de origen oscuro

Biopsia	Serie 1979-87 *n* = 127 No (%)	Serie 2004-14 *n* = 118 No (%)	*p*
Ganglio linfático	8 (6.3)	7 (5.9)	*p* = ns
Hígado	6 (4.7)	10 (8.5)	.353
Médula ósea	4 (3.1)	5 (4.2)	.908
Músculo	2 (1.6)	0 (0.0)	.814
Piel	2 (1.6)	5 (4.2)	.388
Riñón	1 (0.8)	1 (0.8)	*p* = ns
Mama	2 (1.6)	0 (0)	.814
Próstata	0 (0.0)	1 (0)	*p* = ns
Laparotomía	10 (7.8)	13 (11.0)	.532
Total	35 (27.5)	42 (35.6)	.176

*Las comparaciones entre las pruebas individuales con prueba exacta de Fisher y la comparación de los datos agrupados por tipo de estudio con chi cuadrada. Los valores reportados no significativos (ns) corresponden a cálculos de $p > 0.999$ con el programa open-epi, los demás valores se reportan con probabilidad exacta.

tendencia mundial a la reducción de las infecciones localizadas, particularmente los abscesos intracavitarios, hallazgo documentado también en nuestra serie más reciente.

En cuanto a las EINI, el LES permanece como una causa frecuente,[9,17,18] con un aumento en la enfermedad de Still,[9,16,17] datos compartidos por nuestra casuística, en tanto que otras enfermedades frecuentes en poblaciones de edad más avanzada como la polimialgia reumática y la arteritis temporal[19,17] solo representaron un caso de nuestras dos series.

La cifra de neoplasias se mantiene relativamente constante como la tercera categoría causal con predominio de las neoplasias hematológicas en todas las series, variando solamente la distribución relativa entre enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, siendo esta última más frecuente, tanto en otros estudios como en el nuestro.[9,17,18]

Los pacientes sin diagnóstico se han incrementado desde un 7 % en la serie inicial de Petersdorf[8] hasta un 51 % en las serie de Bleeker Rovers[9] y la tendencia mundial es hacia un aumento variable en estos casos.[8,21,22] Este hallazgo puede tener diversas explicaciones: un mayor número de casos diagnosticados por autopsia en las series iniciales, (que aumentaría a 16 %, los casos no diagnosticados en vida por Petersdorf); un cambio en los criterios diagnósticos de FOO que selecciona a pacientes de diagnóstico más difícil; el abandono de "criterios blandos" para el diagnóstico de algunas enfermedades que ahora requieren confirmación microbiológica, histológica o molecular, y el uso cada vez menos frecuente de "pruebas terapéuticas" como criterio diagnóstico (ya que en muchos pacientes con FOO la fiebre remite espontáneamente). La proporción de casos indeterminados también aumentó en las primeras series mexicanas, de un 5.45 % en la serie de Lascuraín[11] de los años 70, a un 13.3-15.6 % en las estudiadas en la década de los 80.[1,12,13] Sin embargo, esta proporción se ha mantenido relativamente constante desde entonces, oscilando entre el 11.1 % publicado por Arce-Salinas[23] y el 16.1 % encontrado por nosotros, cifras inferiores pero no muy distantes del 23.7 % reportado en la revisión de Hayakawa[22] que resume los estudios más representativos de esta década. A pesar de estas variaciones, los trabajos publicados son consistentes en que la mayoría de los pacientes con diagnóstico indeterminado y que cursan clínicamente estables deben ser seguidos con tratamiento sintomático, pues la fiebre remitirá espontáneamente en la gran mayoría de ellos, tal como ocurrió en nuestros pacientes.[25]

No fue posible comparar sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las pruebas diagnósticas utilizadas entre las dos series, en virtud de que la publicación de Frati solo reportó los estudios útiles (referidos como decisivos), y no el total de estudios realizados, lo que impide conocer los resultados falsos positivos y negativos. De hecho, los estudios que evalúan la utilidad de pruebas diagnósticas en FOO, tienen estimaciones inciertas de estos parámetros, pues solo se consideran positivos aquellos estudios que "contribuyeron" al diagnóstico o que representaron "claves diagnósticas" positivas. Por tal motivo, solo comparamos la proporción de pacientes que fueron diagnosticados con los diferentes estudios.

En cuanto a las pruebas de laboratorio decisivas, se encontró que la serie más reciente, tuvo menos pacientes en quienes los cultivos y tinciones fueron útiles ($p = 0.014$), en tanto que una mayor proporción fue diagnosticada con estudios inmunológicos diversos (ANA y ANCAS principalmente), lo cual refleja el cambio en la distribución de las enfermedades causales. La utilidad de la serología para agentes infecciosos, fue baja en ambas series y estos hallazgos corresponden con lo reportado por otros autores.[8,9,26]

Los estudios de imagen fueron significativamente menos útiles en la serie 2004-14, con solo un 10 % de los casos diagnosticados por todos los estudios de imagen combinados, y en cambio se mantuvo la tendencia a la realización de estudios invasivos, tales como biopsias por punción, excisionales y laparotomía protocolizada. Esto coincide con otros autores, como Vanderschueren,[8] quien reportó que las biopsias fueron decisivas para el diagnóstico en el 24.5 % de los casos contra solo el 16.7 % de todos los estudios de imagen combinados y solo el 6.3 % para la tomografía computarizada y los gamagramas respectivamente. Hallazgos semejantes reporta Mete[27] en Turquía, donde el diagnóstico requirió estudios invasivos en el 49 % de los casos, y ambos estudios reportan una distribución de causas parecidas a las de nuestra serie 2004-14 con EINI como la causa más frecuente. Hayakawa[22] publicó que la TAC tiene un porcentaje de utilidad en 17 a 20 % de los casos y sube a un 21-33 % para el rastreo corporal con Galio. El mismo autor encontró que las biopsias por punción son útiles en el 10 a 20 % de los casos y De Kleijn[26] encuentra que lo son en el 9 a 18 %; en tanto que encontraron útil la biopsia de ganglio linfático en el 12 y 50 % de los procedimientos realizados. En nuestro hospital, las biopsias permitieron el diagnóstico del 19.6 % de los casos de la serie 1979-87 y el 24 % de la 2004-14, cifra que asciende al 27.5 y 35.6 % respectivamente, si consideramos a los pacientes sometidos a biopsia por laparotomía.

Los estudios de rastreo "localizadores", como los gamagramas y el PET/CT, han reportado una utilidad diagnóstica que va del 25 % para el Galio,[27] 38 % para el Indio 111,[28] hasta un 46-67 % para el PET/CT.[22,29,30] En nuestro hospital no contamos con PET/

CT, pero realizamos rastreo con Galio 67 en 9 pacientes, siendo decisivo para el diagnóstico en solo un paciente y útil como localizador en otros dos, para una utilidad diagnóstica del 33.3 % .

Los estudios recientes reportan un descenso significativo en el número de laparotomías realizadas, con un 5 % en las series de Bleeker Rovers[9] y Mete,[27] con un número no precisado en la serie de Vanderschueren[8] (quien solo reporta la utilidad diagnóstica de la esplenectomía en 5 de 192 casos estudiados). Las series mexicanas han mostrado un descenso de 50 a 10 % en la realización de esta cirugía en el Instituto Nacional de la Nutrición de la década de los 70 a la década de los 90;[11,13] hasta una frecuencia mayor al 30 % en el Centro Médico Nacional del IMSS en la década de los 80.[12] En el análisis comparativo de las dos series de nuestro hospital observamos un incremento no significativo del 7.8 al 11 % en la realización del procedimiento, con un rendimiento diagnóstico mayor al 60 % de los casos en ambos grupos, comparado con el 50 % reportado por otros autores recientes.[9]

Conclusiones

La FOO sigue siendo un reto para el clínico y una entidad consumidora de recursos para las instituciones de salud. El conocimiento de la epidemiología local, el abordaje sistemático, el uso racional de los recursos, y una conducta prudente en los casos no graves, acompañado de una evaluación clínica periódica constituyen las mejores herramientas para un manejo exitoso de estos casos.

El análisis de estas dos casuísticas nos permite concluir que ha habido un cambio en el espectro clínico de este síndrome en nuestro hospital con un ascenso en las EINI, un descenso en las infecciones, y una proporción estable de las enfermedades neoplásicas y los casos sin diagnóstico, tendencias que son semejantes a algunas pero no todas las series publicadas recientemente. La utilidad de las pruebas de laboratorio e imagen son bajas, tal como lo refiere la literatura, y es necesaria la realización de estudios localizadores que permitan llevar a cabo estudios invasivos para la confirmación diagnóstica en una proporción significativa de los casos. Se necesitan estudios que evalúen el rendimiento diagnóstico de nuevas tecnologías como el PET/CT en pacientes mexicanos con FOO.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Frati-Munari AC, Ariza-Andraca R, González-Gutiérrez T, Bañales-Ham MB, Chávez-Negrete A, Islas-Andrade S. Fiebre de origen oscuro. Análisis de 127 casos. Gac Med Mex 1988;124:426-34.
2. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 yeras on. J Intern Med 2003;253:263-75.
3. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Reporto n 100 cases. Medicine 1961;40:1-30.
4. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin reexamined and redefined. Curr Clin Top Inf Dis 1991;11: 35-51.
5. De Kleijn EMHA, Knockaert DC, Van der Meer JWM. Fever of unknown origin: A new definition and proposal for diagnostic work-up.
6. Ergönül Ö, Willke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of fever of unknown origin: limitations and opportunities. Journal of Infection 2005;50:1-5.
7. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. Arch Intern Med 1992;152:21-2.
8. Vanderschueren S, Knockaert DC, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. Arch Intern Med 2003;163:1033-41.
9. Bleeker Rovers C, Vos FJ, De Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin. The yield of a structured diagnostic protocol. Medicine 2007;86: 26-38.
10. De Kleijn EMHA, Van der Meer JWM. Inquiry into the diagnostic workup of patients with fever of unknown origin. Netherlands Journal of Medicine 1997;50:69-74.
11. De Lascuráin RM, Pérez Padilla JR. Fiebre de origen desconocido. Informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición de 1971 a 1977. Rev Invest Clin 1980;32:243-54.
12. Moran S, Carcaño M, Halabe J, Lifshitz A. Más allá de la fiebre de origen oscuro. Un estudio de casos atendidos en el tercer nivel. Gac Med Mex 1992; 128:387-91.
13. Molina-Gamboa J, Rivera-Morales I, Camacho Mezquita E, Ponce de León S. El espectro cambiante de la fiebre de origen oculto: Tendencias y comparación con series previas del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Rev Invest Clin 1994; 46:177-85.
14. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. Medicine 1982;61:269-92.
15. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. Arch Intern Med 1992;152: 51-55.
16. De Kleijn EMHA, Vandenbroucke MV, Van der Meer JWM, and the Netherlands FUO study group. Fever of unknown origin (FUO) I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. Medicine 1997;76:392-400.

17. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva II, Tsioulos DIAchimastos AD, et al. Fever of unknown origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes. Eur J Intern Med 2010;21:137-43.
18. Colpan A, Onguru P, Erbay A, Akinci E, Aydin Cevik M, Sirri Eren S, et al. Fever of unknown origin: Analysis of 71 consecutive cases. Am J Med Sci 2007; 334:92-6.
19. Baicus C, Bolosiu HD, Tanasescu C, Baicus A. Fever of unknown origin-predictors of outcome. A propsective multicenter study on 164 patients. Eur J Intern Med 2003;14:249-54.
20. Liu KS, Sheng WH, Chen YC, Chang SC, Hsieh WC. Fever of unknown origin: a retrospective study of 78 adult patientes in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2003;36:243-7.
21. Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Torikai K, Ohno S et al. Diagnostic work-up for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. BMJ open 2013;3:e003971. doi:10:1136/bmjopen-2013-003971.
22. Hayakawa K, Ramasamy B, Pranatharthi H, Chandrasekar MD. Fever of unknown origin: An evidence based review. Am J Med Sci 2012;344:307-16.
23. Arce-Salinas CA, Morales-Velázquez JL, Villaseñor-Ovies P, Muro-Cruz D. Clsssical fever of unknown origin (FUO): current causes in Mexico. Rev Invest Clin 2005;57:762-9.
24. Tanveer M, Nabi-Dhobi G, Nabi-Koul A, Saleh T. Clinical profile of classical fever of unknown origin (FUO). Caspian J Intern Med 2014;5:35-9.
26. De Kleijn EMHA, Van Lier HJJ, Van der Meer JWM, and the Netherlands FUO study group. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. Medicine 1997;76: 401-14.
27. Mete E, Vanli E, Yemisen M, Balkan II, Dagtekinh H, Osaras R et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. In J Med Sci 2012;9:682-9.doi.10.7150/ijms.4591.
28. De Kleijn EMHA, Oyen WJG, Claessens RAMJ, Corstens FHM, Van der Meer JWM. Utility of scintigraphic methods in patients with fever of unknown origin. Arch Intern Med 1995;155:1989-94.
29. Blockmans D, Knockert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, Mortelmans L. Clinical value of 18F fluoro-deoxyglucose positrón emission tomography for patients with fever of unknown origin. Clin Infect Dis 2001;32:191-6.
30. Balink H, Collins J, Bruyn G, Gemmel F. F-18 FDG/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. Clin Nucl Med 2009;34:862-8

Alteraciones de la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida

Danely Sabelia Montoya-Morales,[a] María de los Ángeles Tapia-González,[a] Lisndey Alamilla-Lugo,[a] Alejandro Sosa-Caballero,[a] Andrés Muñoz-Solís,[a] Marisela Jiménez-Sánchez[a]

Alterations of the thyroid function in patients with morbid obesity

Introduction: The morbid obesity (BMI ≥ 40 kg/m^2) is associated with dysfunction of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis, showing high levels of thyrotropin (TSH), triiodothyronine (T3) total and free, suspecting a real thyroid condition.
Objetive: Describe the alterations in thyroid function in patients with morbid obesity, determining serum levels of TSH, total T3, free T4 and thyroid peroxidase antibodies (TPO).
Methods: Prospective, descriptive, observational, cross-sectional study, we enrolled 52 patients with morbid obesity, at the obesity clinic, from department of Endocrinology, since January 2009 to July 2011. All patients signed a letter of informed consent. Patients with known thyroid disorders and/or under the use of levothyroxine or other medication that causes alteration in thyroid function were excluded. Statistical analysis was performed using measures of central tendency, simple frequencies, percentages and Spearman's correlation.
Results: The prevalence of primary hypothyroidism was 8 %, 6 % subclinical hypothyroidism and thyroid function alterations secondary to obesity of 23 % (elevated TSH and/or free T4 Total T3 with normal and TPO antibody negative).
Conclusions: Most morbidly obese patients haven't autoimmune thyroid dysfunction; the alterations in thyroid function are caused by an effect of homeostasis against obesity and can be corrected by reducing weight.

Key words	Palabras clave
Morbid obesity	Obesidad mórbida
Thyroid hormone	Hormonas tiroideas
Body mass index (BMI)	Índice de masa corporal (IMC)
Thyrotropin (TSH)	Tirotropina (TSH)
Thyroid peroxidase antibodies (TPO)	Anticuerpos antiperoxidasa (TPO)

Recibido: 21/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

Está bien descrito que el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es un potente regulador de la termogénesis y del consumo de energía basal y total, a corto y largo plazo; pero aún es controversial la relación entre las alteraciones tiroideas presentes en los pacientes con obesidad, como la elevación en los niveles de tirotripina (TSH), T3 total y libre, con niveles de T4 libre normales; por lo que se continúa estudiando si la obesidad misma puede influir en la función tiroidea, o si las leves alteraciones en la función tiroidea de los pacientes con obesidad pueden explicar el aumento de peso.[1-3]

Varios estudios han demostrado que la TSH y el índice de masa corporal (IMC) se correlacionan de manera positiva, sin embargo la elevación en los niveles de TSH en los pacientes con obesidad podría indicar una falla tiroidea de fondo, que en la mayoría de los casos sería de etiología autoinmune.[4-6]

El objetivo del presente estudio es describir las alteraciones de la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida, describiendo los niveles séricos de TSH, T3 total, T4 libre y anticuerpos TPO.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo, llevado a cabo en la clínica de Obesidad del Departamento de Endocrinología, de enero del 2009 a agosto del 2011. El protocolo fue sometido y aceptado por el comité de investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Todos los pacientes autorizaron su participación firmando una carta de consentimiento informado. Los criterios de inclusión fueron: ser mayores de 18 años, hombres y mujeres, con obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m^2). Se excluyeron los pacientes con ingesta de algún medicamento que altere la función tiroidea o las pruebas de función tiroidea (amiodarona, litio, agonistas dopaminérgicos, carbamazepina, furosemide, heparina, glucocorticoides); pacientes con hipotiroidismo conocido y con causas secundarias de obesidad.

Se realizaron las mediciones de talla, peso y se calculó el IMC. Con ayuno de 12 horas se determinó glucosa, HbA1C, colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL e insulina basal. Los niveles séricos de TSH, T3 total y T4 libre y anticuerpos TPO, se realizaron por quimioluminiscencia. El rango normal de TSH fue de 0.4–4.0 µIU/ml, para T3T de 84–172 ng/dl y T4L de 0.8-1.8 ng/dl. Los anticuerpos TPO, referidos como positivos (> 13 UI/ml), o negativos (< 13 UI/ml).

Se dividieron los grupos según el grado de obesidad de acuerdo a la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE): clase 3 con un IMC de ≥ 40 kg/m^2; clase 4 como superobesidad con un IMC de 50-59 kg/m^2, y clase 5 como supersuperobesidad con un IMC ≥ 60 kg/m^2.[7]

La información se analizó con el software SPSS versión 19 para Windows, y para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva, usando medidas de tendencia central (media), de dispersión (desviación estándar), frecuencias simples, porcentajes y correlación de Spearman.

[a]Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Danely Sabelia Montoya-Morales
Teléfono: (55) 5725 5900, extensión 23235; teléfono celular: (72) 2659 1611
Correo electrónico: danlym@hotmail.com

Resumen

Introducción: La obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m^2) se asocia con disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, presentando elevación de tirotropina (TSH), de la triyodotironina (T3) total y libre, sospechando de una auténtica afección tiroidea. El objetivo fue describir las alteraciones en la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida, determinando niveles séricos de TSH, T3 total, T4 libre y anticuerpos antiperoxidasa (TPO).
Métodos: estudio prospectivo, descriptivo, observacional y transversal, incluyó 52 pacientes con obesidad mórbida de la clínica de obesidad del departamento de Endocrinología, de enero del 2009 a julio del 2011. Se excluyeron pacientes con alteraciones tiroideas conocidas y/o bajo el uso de levotiroxina u otro medicamento que cause alteración en el perfil tiroideo. El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central, frecuencias simples, porcentajes y se realizó correlación de Spearman.
Resultados: la prevalencia de hipotiroidismo primario fue de 8 %, hipotiroidismo subclínico en 6 % y las alteraciones en el perfil tiroideo secundarias a obesidad del 23 % (elevación de TSH y/o T3 total con T4 libre normal y anticuerpos TPO negativos).
Conclusiones: la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida no presentan disfunción tiroidea autoinmune, las alteraciones en el perfil tiroideo son causadas por un efecto de homeostasis frente a la obesidad y pueden ser corregidas al disminuir de peso.

Resultados

Se evaluaron 52 pacientes con obesidad clínicamente severa con una edad promedio de 39.9 ± 12.9 años; 36 mujeres (69 %) y 16 hombres (31 %); con un peso de 128.28 ± 22.9 kg; talla de 1.62 ± 0.8 m, y el IMC de la población total fue de 48.19 ± 6.19 (cuadro I).

En el grupo de obesidad grado 3 se clasificaron 38 pacientes (73 %), en el grupo de obesidad grado 4 hubo 9 (17 %) y en el grupo de obesidad grado 5 encontramos 5 (10 %) (cuadro II).

El perfil metabólico general de la población de estudio fue el siguiente: glucosa de ayuno de 95.8 ± 16.4 mg/dl, HbA1C 6.88 ± 0.73 %, colesterol total de 177.1 ± 34 mg/dl, colesterol HDL 38.7 ± 10 mg/dl, colesterol LDL 104.7± 30 mg/dl, triglicéridos de 172.3 ± 56.9 mg/dl, insulina basal de 22.4 ± 16.6 µIU/ml y HOMA-IR de 6.38 ± 7.89 (cuadro III).

Cuadro I Parámetros antropométricos en los sujetos de estudio (*N* = 52)

Edad	39.9 ± 12.91 *
Sexo (M/H)	36 (69 %)/16 (31 %)
Peso (kg)	128.28 ± 22.9
Talla (m)	1.62 ± 0.8
IMC	48.19 ± 6.19

Los datos con expresados en media ± desviación estándar

De las comorbilidades asociadas a obesidad se presentaron: glucosa alterada de ayuno (GAA) en 17 (33 %), intolerancia a la glucosa (ITG) en 16 (31 %), diabetes mellitus 2 (DM2) en 8 (15 %), hipertensión arterial en 22 (42 %), dislipidemia en 42 (80 %), síndrome de apnea/hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS) en 8 (15 %), distimia en 16 (31 %) y resistencia a la insulina en 39 (75 %) pacientes.

La dislipidemia fue la comorbilidad más frecuente, y de estas la hiperlipidemia mixta fue la más común, seguida por hipoalfalipoproteinemia.

Del total de nuestra población 39 pacientes (75 %) presentaron resistencia a la insulina, en base a una HOMA-IR ≥ 2.5.

Cuadro II Grados de Obesidad

Obesidad Grado 3 (IMC > 40 – 49.9)	38 (73 %)
Obesidad Grado 4 (IMC ≥ 50 – 59.9)	9 (17 %)
Obesidad Grado 5 (IMC ≥ 60)	5 (10 %)

Los datos son expresados como porcentajes

Cuadro III Parámetros bioquímicos

Glucosa ayuno (mg/dl)	95.8 ± 16.4
HbA1C (%)	6.88 ± 0.73
Colesterol Total (mg/dl)	177.1± 34
HDL-C (mg/dl)	38.7± 10
LDL-C (mg/dl)	104.7 ± 30
Triglicéridos (mg/dl)	172.3 ± 56.9
Insulina (µUI/ml	22.4 ± 16.6
HOMA-IR	6.38 ± 7.89

*Los datos son expresados como como media ± desviación estándar

Los niveles de la población total fueron TSH de 3.72 ± 3.1 µIU/ml; T3 total de 131.18 ± 29.9 ng/dl; T4 libre de 1.04 ± 0.21 ng/dl, y anticuerpos TPO 11.1 ± 28.7 UI/ml, siendo positivos en 9 pacientes (17 %) (cuadro IV).

En el grupo de obesidad grado 3, los niveles de TSH fueron de 8.68 ± 21.12 µIU/ml; T3 total de 131.11 ± 31.92 ng/dl; T4 libre de 1.02 ± 0.23 ng/dl, y anticuerpos TPO de 14.47 ± 33.28UI/ml, siendo positivos en 9 pacientes (24%) (cuadro IV).

En el grupo de obesidad grado 4, los niveles de TSH fueron de 2.70 ± 1.49 µIU/ml; T3 total de 139.55 ± 23.89 ng/dl; T4 libre 1.11 ± 0.15 ng/dl, y anticuerpos TPO de 1.68 ± 0.53 UI/ml, siendo negativos en todos los sujetos (cuadro IV).

En el grupo de obesidad grado 5, los niveles de TSH fueron de 4.6 ± 2.9 µIU/ml; T3 total de 116.7 ± 20.3 ng/dl; T4 libre de 1.1 ± 0.05 ng/dl, y anticuerpos TPO 3.1 ± 2.1UI/ml, siendo negativos en todos los sujetos (cuadro IV).

Se diagnosticaron 4 pacientes (8 %) con hipotiroidismo primario, 3 (6 %) con hipotiroidismo subclínico, 12 (23 %) con alteraciones en el perfil tiroideo secundarias a obesidad y 33 (63%) eutiroideos.

Encontramos una correlación entre los niveles de TSH y los niveles de HDL, con una r -.287, con una $p < 0.05$. El resto de la correlaciones no tuvo significancia estadística.

Discusión

Los pacientes con obesidad mórbida, en la mayoría de los casos, tuvieron una función tiroidea normal (63 %), en un 23 % podemos encontrar alteraciones en el perfil tiroideo, secundarias a obesidad, como elevación de TSH y/o elevación de T3 total o libre con T4 libre normal y anticuerpos TPO negativos, que reflejan un proceso adaptativo.

Son varias las teorías que explican las alteraciones tiroideas presentadas en los pacientes con obesidad:

- Disfunción neuroendocrina, con una tasa de secreción anormal de TSH o la secreción de una TSH bioinactiva.
- Resistencia hormonal periférica, ya que la expresión de TSH y hormonas tiroideas está reducida en los adipocitos de sujetos con obesidad comparados con individuos con peso normal, alterando la retroalimentación negativa sobre TSH.
- Incremento en la actividad de las desyodinasas, con un alta conversión de T4 a T3, aumentando los niveles de T3 total y T3 libre, considerado como mecanismo de defensa para contrarrestar la acumulación de grasa, incrementado el gasto energético.
- La síntesis de citocinas (IL-1, TNF-alfa, IL-6), que caracteriza al estado inflamatorio en la obesidad, puede inhibir la expresión del simportador Sodio/Iodo (NIS), compensándolo con la elevación de TSH.[8-11]

Cuadro IV Niveles de hormonas tiroideas y los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

	Obesidad Grado 3 (*n* = 38)	Obesidad Grado 4 (*n* = 9)	Obesidad Grado 5 (*n* = 5)	Total
TSH (0.4-4.0µIU/ml)	8.68 ± 21.12	2.70 ± 1.49	4.6 ± 2.9	3.72 ± 3.1*
T4 libre (0.8-1.8ng/dl)	1.02 ± 0.23	1.11 ± 0.15	1.1 ± 0.05	1.04 ± 0.21
T3 total (84-172ng/dl)	131.11 ± 31.92	139.55 ± 23.89	116.7 ± 20.3	131.18 ± 29.9
Anticuerpos TPO cuantitativos (normal < 13 UI/ml)	14.47 ± 33.28	1.68 ± 0.53	3.1 ± 2.1	11.1. ± 28.7
Anticuerpos TPO (positivos)	9 (24 %)	0	0	9 (17 %)

*Los datos son expresados como media ± desviación estándar

En cuanto a la enfermedad tiroidea autoinmune, la literatura reporta una prevalencia de hipotiroidismo en la población general de entre 1-2 % y de hipotiroidismo subclínico de un 6-8 %; y en los pacientes con obesidad de hipotiroidismo franco y subclínico de hasta 19.5 %.[1,12-14] Sin embargo el estudio Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) mostró que la prevalencia de tests positivos para anticuerpos tiroideos y niveles séricos normales de TSH, no difiere en pacientes con obesidad mórbida y en la población en general.[6] Nosotros encontramos un aumento en la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en los pacientes con obesidad severa, confirmando lo que sugieren Duntas y Biondi,[15] que la obesidad puede incrementar la susceptibilidad a la autoinmunidad. En nuestro grupo, la prevalencia de hipotiroidismo primario fue de 8 %, el hipotiroidismo subclínico se presentó en un 6 %, similar a lo reportado en un estudio previo realizado en pacientes con obesidad severa por Michakali *et al.*,[12] los cuales reportan una prevalencia de hipotiroidismo primario de recién diagnóstico de 11 % e hipotiroidismo subclínico de 7.7 %. Únicamente determinamos los anticuerpos TPO, ya que los niveles de estos correlacionan con la enfermedad tiroidea autoinmune, y los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen estos anticuerpos y pueden tener ausencia de los anticuerpos contra la tiroglobulina.[16]

Las alteraciones en la función tiroidea de los pacientes con obesidad severa, son reversibles, así lo reportaron Sari *et al.*[17] si se logra una pérdida de más del 10 % de peso. Otro estudio ha reportado que después de una pérdida de peso importante, aumenta la expresión del receptor de TSH y del receptor de hormonas tiroideas (TR-alfa 1) en el tejido adiposo subcutáneo, logrando una reducción en los niveles circulantes de TSH y T3 libre.[18]

No establecimos una correlación entre TSH e IMC como lo han establecido trabajos previos, una posible causa es que varios de nuestros pacientes estaban en manejo con metformina, la cual, sin conocerse el mecanismo de acción, ha mostrado disminuir los niveles de TSH en pacientes con disfunción del eje tiroideo.[19,20,21]

Otro aspecto importante es que los diferentes grados de obesidad pudieran no considerarse como una misma entidad y cada uno de estos pudiera presentar características propias.[22]

Conclusiones

Concluimos que la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida tiene una función tiroidea normal (63 %), por lo que encontrar una TSH elevada en el paciente con obesidad severa no siempre reflejará un trastorno tiroideo de fondo, sino un efecto de homeostasis, que se corregirá al presentar una disminución de peso de, por lo menos, el 10 %.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Verma A, Jayaraman M; Kumar HK, Modi KD. Hipothyroidism and obesity. Cause of effect?. Saudi Med J. 2008;29:1135-38.
2. Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. Trends Endocrinol Metab. 2009;21:166-73.
3. Muscogiuri G, Sorice G, Mezza T, Prioletta A, Lassandro A, et al. High-Normal TSH values in obesity: Is it insulin resistence or adipose tissue´s guilt?. Obesity. 2013;101-06.
4. Iglesias P, Diez JJ. Influence of thyroid dysfunction on serum concentrations of adipocytokines. Cytokine. 2007;40:61-70.
5. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. Clin Endocrinol. 2005;62:487-91.
6. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:344-46.
7. Mechanick J, Kushner R, Sugerman H, Gonzalez-Campoy M, Collazo-Clavell M, Spitz A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the Perioperative Nutritional Metabolic and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient. 2009.
8. Bergoglio L, Mestman J. NACB: Guía de Consenso para el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Tiroidea. Thyroid. 2003;13:4-126.
9. Reinehr T. Obesity and thyroid function. Mol Cell Endocrinol. 2010;316:165-171.

10. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. Eur J Pharmacol. 2002; 440:85-98.
11. Longhi S, Radetti G. Thyroid Function and Obesity. J CLin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5:40-44.
12. Michalaki M, Vagenakis A, Leonardou A, Argentou M, Habeos I, Makri M, et al. Thyroid function in humans con morbid obesity. Thyroid. 2006;16:73-77.
13. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of Thyroid Hormones and Antibodies in Obesity: leptin levels are associated with thyroid autoinmunity independent of bioanthropometric, hormonal and weight-related determinants. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:3965-72.
14. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull. 2011;99:39-51.
15. Duntas L, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. Thyroid. 2013;23:646-53.
16. Ohtaki S, Nakagawa H, Nakamura M, Kotani T. Thyroid Peroxidase: Experimental and Clinical Integration. Endocrine Journal.1996;43:1-14.
17. Sari R, Kemal M, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. Clinical Endocrinology. 2003;59:258-62.
18. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmo M, Camastra S, Niccolini P, Lammacchia M et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with moprbid obesoty and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. International Journal of Obesity.2009;33:1001-06.
19. Kouidhi S, Berhouma R, Ammar M, Rouissi K, Jarboui S, et al. Relationship of thyroid function with obesity and type 2 diabetes in euthyroid Tunisian subjects. Endocrine Research. 2013;38:15-23.
20. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Gandossi E, et al. TSH-Lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2009;32: 1589-90.
21. Vigersky R, Filmore-Nassar A, Glass A. Thyrotropin suppression by metformin. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:225-27.
22. Rotondi M, Leporatti P, La Manna A, Pirali B, Mondello B, Fonte R et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism?. European Journal of Endocrinology. 2009;160:403-408.

Desenlace materno-fetal en mujeres mexicanas con artritis reumatoide

Miguel A. Saavedra,[a,e] Antonio Sánchez,[a] Reyna Bustamante,[a]
Dafhne Miranda-Hernández,[a] Jimena Soliz-Antezana,[a]
Pilar Cruz-Domínguez,[b,e] Sara Morales,[d] Luis J. Jara[c,e]

Maternal and fetal outcome in Mexican women with rheumatoid arthritis

Objective: To report our experience in maternal-fetal outcome in women with RA in a national medical referral center.
Methods: A retrospective analysis of the records of pregnant women with rheumatoid arthritis attending at a Pregnancy and Autoimmune Rheumatic Diseases Clinic was performed. Maternal-fetal outcomes such as disease activity, preclampsia/eclampsia, rate of live births, abortions, stillbirths, preterm birth, weeks of gestation, birth weight, congenital malformations and use of anti-rheumatic drugs were studied.
Results: We included 73 pregnancies in 72 patients. Disease activity was documented in 47.2% of patients during pregnancy and/or postpartum and 87.7 % of patients received some antirheumatic drug. Preclampsia developed in 8.2 % of cases. The live birth rate was 98.6 %, with preterm delivery in 15.9 % and low weight at term in 17.6% of cases. Cesarean section was performed in 77.1 % of cases. The disease activity was not associated with a higher percentage of maternal-fetal complications.
Conclusions: Our study showed that most patients do not experience significant activity of RA during pregnancy, fetal outcome is satisfactory and disease activity did not appear to influence significantly the obstetric outcome.

Keywords	Palabras clave
Rheumatoid arthritis	Artritis reumatoide
Pregnancy	Embarazo
Preclampsia	Preeclampsia

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica que involucra principalmente las articulaciones sinoviales. La AR afecta más frecuentemente a mujeres con una prevalencia incrementada después de los 40 años, aunque también se puede desarrollar en mujeres en etapa reproductiva. La prevalencia mundial se estima en alrededor del 1 %, pero se ha reportado que en algunas regiones de México esta prevalencia es mayor y se desarrolla en promedio 10 años antes en comparación con población de Estados Unidos y Europa.[1,2]

Desde las primeras descripciones, se ha reportado que el embarazo ejerce un efecto benéfico sobre la actividad de la enfermedad, produciendo una mejoría de los síntomas hasta en el 90 % de los casos; sin embargo, una alta proporción de las pacientes desarrollará una recaída de la enfermedad en el posparto.[3,4] Estudios más recientes han reportado que utilizando índices más objetivos para medir la actividad de la enfermedad, este efecto benéfico es menor.[5,6]

El embarazo de mujeres con AR se ha relacionado con diversas complicaciones materno-fetales, pero las series publicadas han reportado resultados encontrados en los porcentajes en comparación con embarazadas sanas.[7-11] La información generada sobre este tema en otras regiones del mundo es importante; sin embargo, en México aún es limitada.[12] Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es reportar nuestra experiencia en el desenlace materno-fetal de mujeres con AR en un centro médico nacional de referencia.

Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de los expedientes clínicos de las pacientes embarazadas con diagnóstico de AR (de acuerdo a los criterios EULAR/ACR de 2010)[13] atendidas de manera consecutiva en la Clínica de Embarazo y Enfermedades Reumáticas Autoinmunes del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido de enero de 2009 a junio de 2014. En general,

[a]Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades
[b]División de Investigación, Hospital de Especialidades
[c]Dirección de Educación e Investigación
[d]Departamento de Perinatología, Hospital de Gineco-Obstetricia 3
[a,b,c,d]Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México
[e]Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal

Comunicación con: Miguel A. Saavedra
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23219
Correo electrónico: miansaavsa@gmail.com

Resumen

Objetivo: reportar la experiencia en el desenlace materno-fetal de mujeres con artritis reumatoide en un centro médico nacional de referencia.
Métodos: se realizó un análisis retrospectivo de los expedientes de mujeres embarazadas con artritis reumatoide que fueron atendidas en una clínica de embarazo y enfermedades reumáticas autoinmunes. Se estudió el desenlace materno-fetal considerado como: actividad de la enfermedad, preeclampsia/eclampsia, tasa de nacidos vivos, abortos, óbitos, parto pretérmino, semanas de gestación, peso al nacer, malformaciones congénitas y uso de fármacos antirreumáticos.
Resultados: se incluyeron 73 embarazos en 72 pacientes. Se documentó actividad de la enfermedad en el 47.2 % de las pacientes durante el embarazo y/o posparto. El 87.7 % de las pacientes recibió algún fármaco antirreumático. Se desarrolló preeclampsia en el 8.2 % de los casos. La tasa de nacidos vivos fue de 98.6 %, con parto pretérmino en el 15.9 % y bajo peso a término en el 17.6 % de los casos. El 77.1 % de los productos nació vía cesárea. La actividad de la enfermedad no se asoció a un mayor porcentaje de complicaciones materno-fetales.
Conclusiones: nuestro estudio mostró que la mayoría de las pacientes no experimenta actividad significativa de la AR durante el embarazo, el desenlace fetal es satisfactorio y la actividad de la enfermedad no influye de manera importante el desenlace obstétrico.

las pacientes fueron evaluadas de manera independiente por reumatólogos y un gineco-obstetra cada 4 a 6 semanas a lo largo de la gestación y al menos una vez en el posparto. El protocolo de atención de las pacientes incluyó una evaluación clínica completa, haciendo énfasis en las manifestaciones articulares, así como la determinación de estudios de laboratorio, tales como: biometría hemática completa, creatinina sérica, urea, ácido úrico, AST, ALT, albúmina sérica, eritrosedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide y examen general de orina. Se recogió además la información acerca de los medicamentos que la paciente tomaba antes, durante y posterior al embarazo. El tratamiento indicado a cada paciente era prescrito de acuerdo al criterio del reumatólogo sin un protocolo establecido.

Además de los datos demográficos de las pacientes, se extrajeron del expediente las complicaciones materno-fetales, las cuales fueron consideradas de acuerdo con las siguientes definiciones preestablecidas: aborto espontáneo (pérdida de la gestación antes de la semana 20), óbito (muerte fetal intrauterina después de la semana 20 de gestación), muerte neonatal (nacido vivo fallecido dentro de los primeros 28 días de vida extrauterina), prematuro (nacido vivo antes de la semana 37 de gestación), producto de bajo peso al nacer a término (< 2,500 g en nacido ≥ 37 semanas de gestación [SDG]), malformaciones congénitas (de acuerdo con World Health Organization Classification of Disease (ICD) codes), preeclampsia (hipertensión–presión arterial sistólica > 140 mmHg y/o presión arterial diastólica > 90 mmHg y proteinuria > 300 mg en orina de 24 h después de la semana 20 de gestación), eclampsia (los criterios de preeclampsia más crisis convulsivas) e infecciones maternas. Se consideró que la paciente presentaba enfermedad activa si se había documentado la presencia de artritis en su expediente en más de una articulación y/o había una modificación del tratamiento (inicio o incremento de la dosis de un fármaco modificador de la enfermedad y/o prednisona).

El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva de las principales variables clínicas y demográficas, así como de cada una de las complicaciones materno-fetales expresadas en medias y desviación estándar o porcentajes. Se utilizó chi cuadrada para comparar las características clínicas por trimestres según tuvieran o no actividad de la AR. Para su análisis, cada embarazo fue considerado como un evento independiente. Una $p \leq 0.05$ se consideró estadísticamente significativa. Todos los datos fueron procesados en un paquete estadístico SPSS versión 20.0.

Resultados

Se revisaron los expedientes de 85 embarazos de mujeres con AR, de los cuales fueron excluidos 12 en total (5 por pérdida de seguimiento, 4 por diagnóstico de la AR durante el embarazo estudiado y 3 por información insuficiente). Finalmente, se incluyeron para su análisis 73 embarazos en 72 mujeres. Las características demográficas de las pacientes al momento del embarazo estudiado se muestran en el cuadro I. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad en las pacientes fue de 4.8 años, la mayoría eran factor reumatoide positivo y una tercera parte estaban en su primer embarazo.

A lo largo del embarazo, el 87.7 % de las pacientes tomó algún fármaco para el control de la enfermedad; los más frecuentemente usados fueron prednisona en el 60.3 % de los casos (dosis máxima promedio de 8.3 ± 4.1 mg al día), antimaláricos (principalmente cloroquina) en el 72.6 % y sulfasalazina (1-3 g al día) en el 20.5 % de los casos. Además, 2 pacientes recibieron un agente bloqueador del TNF (etanercept o infliximab) durante el embarazo, debido a la gravedad de la actividad de la AR. Dos mujeres recibieron rituximab

Cuadro I Características maternas al momento del embarazo estudiado

Variable	*N* = 73
Edad (años), promedio (DE)	31.3 ± 4.7
Edad al diagnóstico (años), promedio (DE)	26.4 ± 5.4
Tiempo de evolución de la AR (años) promedio (DE)	4.8 ± 4.2
Número de embarazos previos, mediana (rango)	1 (0-5)
Primer embarazo (%)	34.7
Factor reumatoide positivo (%)	77.6

DE = desviación estándar

dentro de los 12 meses precedentes a la concepción.

En el 42.5 % de los casos se presentó alguna complicación materno-fetal. En el 8.2 % de los embarazos se desarrolló preeclampsia. Cinco mujeres tuvieron ruptura prematura de membranas. Una paciente presentó desprendimiento de placenta y a otra se le realizó histerectomía por sangrado uterino incontrolable. No observamos infecciones maternas graves. El 47.2 % de las pacientes presentó actividad de la enfermedad en al menos un trimestre de la gestación o en el posparto. Esta actividad fue más frecuentemente observada en el segundo trimestre de la gestación y en el periodo posparto en comparación con el primer trimestre con una diferencia estadísticamente significativa (figura 1). En el 32.8 % de las pacientes esta actividad de la AR se observó a lo largo del embarazo. La comparación de los embarazos afectados o no por actividad de la AR no mostró diferencias en la frecuencia de las complicaciones materno-fetales (datos no mostrados). De manera esperada, las pacientes con actividad de la enfermedad tomaron más frecuentemente prednisona (71.4 frente al 51.4 %, $p = 0.01$), a una mayor dosis promedio (10.2 ± 5.1 mg frente a 6.9 ± 2.5 mg, $p = 0.01$) o sulfasalazina (37.1 frente a 5.4 %, $p = 0.01$) durante el embarazo para el control de la AR en comparación con aquellas pacientes que no desarrollaron actividad.

Los principales desenlaces fetales se muestran en el cuadro II. Hubo dos embarazos gemelares cuyos productos nacieron vivos pero que no se incluyeron en la descripción de las medidas antropométricas. La tasa de nacidos vivos fue casi del 100 % y no se presentaron abortos o muertes neonatales. El parto pretérmino fue observado en el 15.9 % de los casos y el 77.1 % de los nacimientos fueron vía cesárea. En 7 casos se documentó distrés fetal. Un producto desarrolló bloqueo cardiaco congénito en una madre con anticuerpos anti-Ro positivos y otro producto nació con pie equino varo.

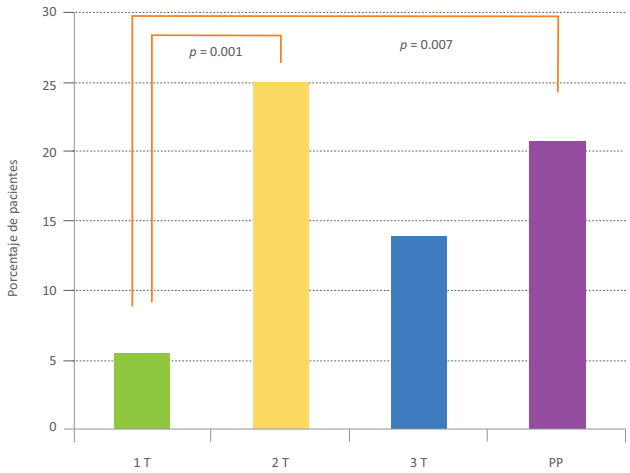


Figura 1 Porcentaje de pacientes con evidencia de actividad de la enfermedad por trimestre (1T, 2T, 3T) de la gestación y posparto (PP)

Discusión

Nuestros resultados muestran que una alta proporción de pacientes permanecen libres de síntomas de la AR durante el embarazo. Además, en aquellas pacientes que presentaron actividad de la enfermedad durante algún momento de la gestación, no hubo un mayor porcentaje de complicaciones materno-fetales ya que se observó una alta tasa de nacidos vivos a término con peso adecuado al nacer. No obstante, la mayoría de las pacientes recibieron algún tratamiento para el control de la AR.

Desde los primeros reportes la AR se ha asociado con mejoría de los síntomas durante el embarazo.[3] Nuestro estudio mostró que casi el 70 % de las mujeres no tuvieron actividad clínica significativa en este periodo. Cabe mencionar que la mayoría de las pacientes recibieron algún tratamiento para el control de la enfermedad, incluyendo dosis bajas de prednisona en el 60 % de ellas, lo que pudo ayudar al control de la actividad articular inflamatoria. También como ha sido reportado previamente,[3] un porcentaje de las pacientes experimentaron recaída de los síntomas en el periodo posparto. Sin embargo, el tiempo de seguimiento posterior de las pacientes no fue el mismo en todas, lo que puede explicar que la proporción de recaída observada en el posparto no haya sido tan elevada como en otras series publicadas.[4,6]

Pese a la buena evolución clínica de las pacientes, un tercio de ellas mostró algún grado de actividad de la enfermedad durante el embarazo. El mayor porcentaje de pacientes con actividad articular fue en el segundo trimestre y en el posparto. La mejoría de los síntomas en el tercer trimestre en la mayoría de las pacientes ha sido bien documentado en otras poblaciones.[6] Estudios recientes han reportado que la mejoría de la AR durante el embarazo es quizá menor en comparación con las series iniciales, sobre todo cuando se usan métodos más objetivos para evaluar la actividad de la enfermedad.[14] Por otro lado, la baja proporción de nuestras pacientes con actividad de la enfermedad en el primer trimestre puede ser consecuencia del buen estado clínico previo a la concepción, mismo que no pudimos documentar en todos los casos. Más aún, el porcentaje de reactivación posparto pudo haber sido influido por el uso de medicamentos en las pacientes. Se ha sugerido que el estado de actividad previa al embarazo o la negatividad a factor reumatoide o anticuerpos contra proteínas citrulinadas predicen una buena evolución clínica a lo largo de la gestación.[6,15] La explicación de este comportamiento clínico de la enfermedad en este periodo parece obedecer múltiples factores hormonales e inmunológicos no completamente dilucidados y que han sido objeto de varias revisiones y no serán discutidos aquí.[16-21]

El uso de los fármacos antirreumáticos en mujeres embarazadas es un tema de particular importancia debido al potencial teratogénico de los mismos, o al desarrollo de complicaciones a largo plazo que no están completamente caracterizadas.[22] Casi el 90 % de nuestras pacientes recibieron algún fármaco antirreumático para el control de la enfermedad, como antimaláricos, sulfasalazina y prednisona. Más aún, en algunas de nuestras pacientes se requirió del uso de dosis > 20 mg de prednisona al día o de agentes bloqueadores del TNF, en especial en la única paciente incluida con dos embarazos en la presente serie. En el primero ellos la paciente permaneció en remisión de la enfermedad, pero en el segundo desarrolló actividad grave de la misma a lo largo de todo el embarazo, lo que ameritó el uso de hasta 25 mg de prednisona e infliximab a partir del segundo trimestre de la gestación. Pese a ello, la paciente tuvo dos bebés a término sin complicaciones. El uso de antimaláricos y sulfasalazina es seguro durante el embarazo, lo mismo que la prednisona, que aunque han sido asociados a com-

Cuadro II Desenlace fetal

Variable	*N* = 73
Nacidos vivos (%)	98.6
Óbito (%)	1.4
Prematuro (%)	15.9
Semanas de gestación, promedio (± DE) *	37.6 ± 2.1
Peso al nacer (g), promedio (± DE) *	2.780 ± 522
Bajo peso (< 2,500 g) a término (%) *	17.6
Apgar 1, promedio (± DE) *	7.7 ± 0.9
Apgar 2, promedio (± DE) *	8.8 ± 0.4

**n* = 70, se excluyeron dos embarazos gemelares y un óbito
DE = desviación estándar

plicaciones como parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino, parece ser dependiente de la dosis administrada.[8] Por otro lado, existe información creciente de que el uso de agentes biológicos no se asocia con mayores complicaciones materno-fetales, aunque la recomendación actual es administrarlos solo si los beneficios superan claramente a los riesgos.[22, 23]

El desenlace fetal en nuestra serie se puede considerar satisfactorio, ya que hubo una alta tasa de éxito en los nacidos vivos, la mayoría a término y con buen peso al nacer. Nuestros resultados son consistentes con lo observado por algunos autores[24-26] pero no por otros.[7-11] Diversos estudios han reportado un mayor riesgo de parto prematuro, de bajo peso al nacer, de malformaciones congénitas y de nacimientos vía cesárea en comparación a la población general.[7-11] Algunos factores asociados a la presencia de estas complicaciones incluyen la actividad de la AR y el uso de prednisona.[8] Sin embargo, con nuestros resultados no pudimos corroborar estas observaciones ya que el desenlace fetal fue similar en mujeres con y sin actividad de la enfermedad, además no pudimos encontrar asociación con el uso de prednisona. Distintos diseños metodológicos pueden explicar la diferencia en los resultados.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La naturaleza retrospectiva y sin un grupo control de nuestro estudio no permite analizar todas las variables que pueden influir en el desenlace materno-fetal. No pudimos conocer el estado clínico de la enfermedad previa a la concepción ni la historia del uso de fármacos antirreumáticos antes del embarazo y la probable exposición durante el primer trimestre en todas las pacientes. Por otro lado, la valoración de nuestras pacientes no fue con un método objetivo para tal efecto aunque se debe de tomar en cuenta que al utilizar el DAS28 se sugiere sea el DAS28 PCR y sin el componente global de salud para la evaluación del estado clínico de actividad de la enfermedad[14] y por lo tanto no pudimos establecer el grado de actividad de la enfermedad. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento la presente representa la serie más grande de mujeres embarazadas con AR publicada en nuestro país.

En conclusión, nuestro estudio mostró que dos terceras partes de las pacientes no experimentan actividad significativa de la AR durante el embarazo, que el desenlace fetal es satisfactorio y que la actividad de la enfermedad no parece influenciar de manera importante el desenlace obstétrico. El manejo multidisciplinario en este grupo de pacientes lleva a un buen pronóstico materno-fetal.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22:621-41.
2. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Villa AR, Cabiedes J, Rull Gabayet M. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity and with disability. Arthritis Res Ther. 2009;11:R26.
3. Golding A, Haque U, Giles J. Rheumatoid arthritis and reproduction. Rheum Dis Clin N Am. 2007;33: 319-43.
4. Barett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. Arthritis Rheum. 1999;42:1219-27.
5. de Man YA, Hazes JMW, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJ. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2007;57:716-22.
6. de Man YA, Dolhain RJE, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a Nationwide Prospective Study. Arthritis Care Res. 2008; 59:1241-8.
7. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. Matern Child Health J. 2006;10:361-10.
8. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. Arthritis Rheum. 2009;60: 3196-206.
9. Lin HC, Chen SF, Lin HC, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a Nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 2010;69:715-7.
10. Wallenius M, Salvesen KÅ, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93: 302-7.
11. Langen ES, Chakravarty EF, Liaquat M, El-Sayed YY, Druzin ML. High rate of preterm birth in pregnancies complicated by rheumatoid arthritis. Am J Perinatol. 2014;31:9-14.
12. Álvarez-Nemegyei J, Cervantes-Díaz MT, Ávila-Zapata F, Marín-Ordoñez J. Desenlace obstétrico antes y después del inicio de la artritis reumatoide. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49:599-604.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69: 1580-8.
14. de Man YA, Dolhain RJ, Hazes JM. Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. Curr Opin Rheumatol. 2014;26:329-33.
15. de Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, Tillemans SP, Hooijkaas H, Hazes JM, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. Ann Rheum Dis. 2010; 69:420-3.
16. Tandon VR, Sharma S, Mahajan A, Khajuria V, Kumar A. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Indian J Med Sci. 2006;60:334-44.
17. Vázquez-Del Mercado M, Martín-Márquez BT, Petri MH, Martínez-García EA, Muñoz-Valle JF. Molecular mechanisms in normal pregnancy and rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol. 2006;24:707-12.
18. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. Semin Immunopathol. 2007;29:185-91.
19. Amin S, Peterson EJ, Reed AM, Mueller DL. Pregnancy and rheumatoid arthritis: insights into the immunology of fetal tolerance and control of autoimmunity. Curr Rheumatol Rep. 2011;13:449-55.
20. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, Masson P, De Keyser F. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. Rheumatology (Oxford). 2011;50: 1955-68.
21. Förger F, Vallbracht I, Helmke K, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis. Swiss Med Wkly. 2012;142: w13644.
22. Ostensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? Curr Opin Pharmacol. 2013;13:470-5.
23. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. Ann N Y Acad Sci. 2014;1317:32-8.
24. Morris WI. Pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1969;9:136-44.
25. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1983;12:69-72.
26. Spector TD, Silman AJ. Is poor pregnancy outcome a risk factor in rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis. 1990;49:12-4.

Manifestaciones cutáneas de las leucemias

Nancy Pulido,[a] Gabriela Medina,[b] Nymrod Palomino,[c] Fidelio Peralta[d]

Cutaneous manifestations of leukemia

Introduction: To describe the type and frequency of cutaneous manifestations of leukemia
Methods: Observational, descriptive study. We included patients over 16 years of age, with confirmed diagnosis of leukemia from the Hematology and Dermatology Departments of the outpatient clinic and from in-patients. Patients with bone marrow transplantation were excluded. A complete history and physical examination of the skin and appendages was performed, with biopsy and cultures if required. The cutaneous manifestations were classified as infection or drug-related, leukemic infiltration, associated dermatosis to leukemia and non-specific lesions. Descriptive statistics was employed.
Results: We included 142 patients (62 females, 80 males) with the following diagnoses: acute myeloid leukemia (n = 36), acute lymphoblastic leukemia (n= 52), chronic myeloid leukemia (n = 21), chronic lymphocitic leukemia (n = 30) and hairy cells leukemia (n = 3). 42 % of patients (n = 60) presented some dermatoses. There were 36 non-specific dermatoses, 21 drug-related, 20 infectious, 3 infiltrative and none associated.
Conclusions: Cutaneous manifestations directly related to leukemia are frequent, being the non-specific ones, the most commonly observed. However, a thorough dermatologic examination is important in these patients as part of an overall evaluation.

Keywords	Palabras clave
Leukemia	Leucemia
Dermatology	Dermatología
Stem cells	Células madre

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

La leucemia es una proliferación neoplásica de las células de origen hematopoyético progenitoras. Estas células pierden su capacidad para madurar y diferenciarse, proliferando en forma desordenada, reemplazando los elementos normales de la médula ósea. La proliferación celular puede infiltrarse en otros órganos, entre ellos la piel. Se dividen de acuerdo a su origen en mieloides y linfoides, y en general en agudas y crónicas.[1,2]

Entre las manifestaciones clínicas sistémicas que presentan los pacientes con leucemia están las cutáneas. En la literatura existen pocos estudios clínicos acerca de las manifestaciones dermatológicas más frecuentes en los pacientes con leucemia, siendo la mayoría, reportes de casos. Pearson *et al.*[3] determinaron la prevalencia y el tipo de lesiones cutáneas en pacientes con padecimientos oncohematológicos, como fueron: las leucemias agudas, crónicas y el mieloma múltiple. Se identificaron lesiones en piel en 88 % de 200 episodios en 84 pacientes.

Las manifestaciones dérmatológicas más comunes fueron las reacciones a medicamentos, infecciones y algunas otras dermatosis reaccionales.

Los autores Frías y Hierro,[4] en el año 2007, realizaron un estudio en 233 pacientes, que incluyó a pacientes con diagnóstico de cualquier hematopatía (leucemia en 82 %, mieloma múltiple 4 %, otros 14 %). Encontraron lesiones cutáneas en el 42 % de los casos, siendo las farmacodermias, los procesos infecciosos e infiltración a piel los más frecuentes. En este último estudio se clasificaron las manifestaciones dermatológicas en los pacientes con alteraciones hematológicas en cuatro grandes grupos: inespecíficas, específicas, farmacodermias y preexistentes con alguna modificación. Dado que en nuestro medio las leucemias son algunas de las patologías prevalentes, decidimos realizar el siguiente estudio para describir la frecuencia y el tipo de manifestaciones cutáneas en estos pacientes.

[a]Departamento de Dermatología
[b]Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
[c]Departamento de Dermatología,
Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social

[a,b]División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México

[d]División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tabasco, México

Comunicación con: Nancy Pulido
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 24085
Correo electrónico: dra.npd@hotmail.com

Resumen

Introducción: el objetivo de este estudio es describir la frecuencia y tipo de manifestaciones cutáneas en pacientes con leucemia.
Métodos: estudio observacional, descriptivo. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico confirmado de leucemia, de los departamentos de Hematología y Dermatología procedentes de la consulta externa u hospitalizados. Se excluyeron los pacientes trasplantados de médula ósea. Se les efectuó historia clínica y revisión dermatológica completa de la piel y anexos, toma de biopsias y cultivos en caso de requerirlo. Las manifestaciones cutáneas se clasificaron en manifestaciones secundarias a procesos infecciosos o medicamentos, infiltración leucémica, dermatosis asociadas a la leucemia y lesiones inespecíficas. Se empleó estadística descriptiva.
Resultados: Se incluyeron 142 pacientes con los siguientes diagnósticos: leucemia mieloide aguda (n = 36 pacientes), leucemia linfoblástica aguda (n = 52), leucemia mieloide crónica (n = 21), leucemia linfocítica crónica (n = 30), leucemia de células peludas (n = 3). El 42.25 % de los pacientes (n = 60) presentaron hallazgos positivos para alguna dermatosis. Se encontraron 36 dermatosis inespecíficas, 21 medicamentosas, 20 infecciosas, 3 infiltrativas y ninguna asociada.
Conclusiones: las manifestaciones cutáneas directamente relacionadas a leucemia son frecuentes, siendo las inespecíficas las más comúnmente observadas. Sin embargo, el examen dermatológico completo es importante en estos pacientes como parte de su evaluación integral.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años que fueran derechohabientes del IMSS y que aceptaran participar en el estudio con diagnóstico confirmado de leucemia, procedentes del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo de agosto del 2009 a enero del 2010 que se encontraban en área de hospitalización de Hematología, así como en la consulta externa de Hematología y Dermatología. Se excluyeron los pacientes transplantados de médula ósea. Los pacientes fueron revisados una vez, excepto cuatro pacientes que presentaron durante el periodo de estudio otra manifestación dermatológica y fueron referidos nuevamente al servicio de dermatología. Previa autorización por escrito, se les realizó una valoración dermatológica completa, la cual consistió en una exploración detallada de la piel y anexos en toda su extensión. Se elaboró una historia clínica dermatológica que incluyó el tiempo evolutivo de la dermatosis, síntomas acompañantes, topografía y morfología. Los hallazgos clínicos se documentaron mediante iconografía clínica y en algunos casos fue necesaria una biopsia de piel como parte del estudio del paciente. En los casos en los que el diagnóstico clínico lo sugirió, se enviaron muestras a cultivo. De cada caso revisado se tomaron los datos generales, demográficos y clínicos y se clasificó cada caso de acuerdo a su factor etiológico en: manifestaciones secundarias a procesos infecciosos, medicamentos, infiltración leucémica, dermatosis asociadas a la leucemia y lesiones inespecíficas.

Análisis de datos

El análisis de los datos incluyó estadística descriptiva con cuantificación de medias y desviación estándar para las variables continuas. La prevalencia y frecuencias se expresaron en porcentajes.

Resultados

Se incluyeron un total de 142 pacientes con los siguientes diagnósticos: leucemia mieloide aguda (n = 36), leucemia linfoblástica aguda (n = 52), leucemia mieloide crónica (n = 21 pacientes), leucemia linfocítica crónica (n = 30), y leucemia de células peludas (n = 3).

En las leucemias, en general, el 42 % de los pacientes (n = 60) presentaron hallazgos positivos para alguna dermatosis y el 58 % (n = 82) no presentaron ninguna. Las dermatosis presentes se clasificaron en: infiltrativas, medicamentosas, infecciosas, asociadas e inespecíficas. En general encontramos 36 dermatosis inespecíficas, 21 medicamentosas, 20 infecciosas, 3 infiltrativas y ninguna asociada.

Leucemia mieloblástica aguda

Se encontraron 20 de estas dermatosis, con predominio de las dermatosis inespecíficas que fueron 9 (45 %) y clínicamente correspondieron con fibromas blandos, acné, queratosis pilaris, psoriasis y Nevo de Ota. Las dermatosis medicamentosas ocuparon el segundo lugar (7 dermatosis, 35 %), con un caso de farmacodermia y varios pacientes con cambios ungueales por quimioterapia (como líneas de Beau, líneas de Mees e hiperpigmentación por quimioterapia). Las manifestaciones infecciosas ocuparon el 15 % con tres casos de onicomicosis. Hubo un caso de infiltración que representó el 5 % de las dermatosis.

Leucemia linfoblástica aguda

Se encontraron 28 dermatosis, con 11 inespecíficas (39 %) seguidas de 10 medicamentosas (36 %) y 7

infecciosas (25 %). Dentro de las manifestaciones inespecíficas encontramos: dermatitis seborreica, eccema numular, pitiriasis alba, queratosis seborreicas, lentigo solar, tofos, tatuajes e incluso un paciente con habitus marfanoide. Respecto a las manifestaciones infecciosas encontramos predominantemente onicomicosis y solo un caso de las siguientes entidades: molusco contagioso, verruga vulgar y celulitis. Dentro de las manifestaciones medicamentosas, además de la hiperpigmentación por quimioterapia, se encontraron: líneas de Beau y líneas de Mees, además se presentaron 2 reacciones acneiformes.

Leucemia mieloide crónica

Se encontraron 16 dermatosis. Las manifestaciones más frecuentes fueron las inespecíficas con 7 dermatosis (43.75 %) entre ellas xerosis, rosácea, y dermatitis seborreica. También se englobaron otros diagnósticos histopatológicos menos precisos como paniculitis, y 2 reportes de dermatitis perivascular superficial, que fueron obtenidos de pacientes con sospecha alta de infiltración y cuyo estudio no fue concluyente. Respecto a las manifestaciones infecciosas obtuvimos 5 casos de onicomicosis, que representaron el 32 % de las dermatosis. Las medicamentosas (3 dermatosis) representaron el 19 %, en donde además de la hiperpigmentación por quimioterapia (figura 1) encontramos un caso de eritrodermia medicamentosa e hipopigmentación a imatinib (figuras 2 y 3). Finalmente documentamos un caso de infiltración en cara que representó el 6.25 % de las dermatosis (figura 4).

Leucemia linfocítica crónica

Se registraron un total de 15 dermatosis, la mayoría fueron inespecíficas (8 dermatosis, 53 %) con los siguientes hallazgos: dermatitis seborreica, prúrigo por insectos, queratosis actínicas y seborreicas, un dermatofibroma, un paciente con contractura de Dupuytren, un caso de carcinoma epidermoide en labio inferior. Dentro de las infecciosas (5 dermatosis, 33.3%) se presentaron 4 casos de onicomicosis y una mucormicosis (figura 5). En las dermatosis medicamentosas encontramos un caso de vasculitis leucocitoclástica que representó el 6.6 % de las dermatosis y finalmente un caso de infiltración (6.6 %) (figura 6).

Leucemia de células peludas

Solo un paciente presentó eritrodermia, en dónde no se pudo determinar la etiología.

No se registró ningún caso con dermatosis asociadas, definidas por la presencia de criterios clínicos e histopatológicos para pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet.

Discusión

En el presente estudio encontramos que las manifestaciones cutáneas de las leucemias son diversas, siendo las inespecíficas (definidas como aquellas que no cumplieran criterios para ser clasificadas en el resto, como las infiltrativas, medicamentosas, infecciosas y asociadas), las más frecuentes en todos los tipos de leucemia. De manera arbitraria, las últimas cuatro pueden catalogarse como directamente relacionadas con la leucemia. Las dermatosis inespecíficas fueron en su mayor parte padecimientos meramente dermatológicos (acné, eccema numular, queratosis pilaris, dermatitis seborreica, psoriasis, carcinoma epidermoide, prúrigo por insectos, tofos). Las manifestaciones medicamentosas e infecciosas ocuparon el segundo y tercer lugar respectivamente, con escasa diferencia.

En el estudio realizado por Pearson *et al.*,[3] el eritema acral, la dermatitis de los pliegues y las reacciones alérgicas (asociadas con antibióticos) fueron las manifestaciones dermatológicas predominantes. Sin embargo, en nuestro estudio, a pesar de que los pacientes hospitalizados estuvieron expuestos a un gran número de medicamentos, sobre todo quimioterapéuticos y antibióticos, la frecuencia de farmacodermias fue baja. Encontramos un caso de eritrodermia e hipopigmentación a imatinib, y el resto de las dermatosis correspondieron a efectos secundarios de medicamentos sistémicos o quimioterapéuticos, como reacciones acneiformes, hiperpigmentación de piel y anexos, líneas de Beau y líneas de Mees. En contraste, en un estudio de las dermatosis de pacientes con leucemia mieloide y linfoide aguda, las dermatosis secundarias a quimioterapia y a otros fármacos constituyeron la mayoría de las dermatosis observadas.[5]

El imatinib, un inhibidor de tirosina quinasa, ocasiona eventos adversos a nivel de la piel, se han reportado edema palpebral, hipopigmentación de la piel y reactivación de porfiria cutánea tarda, siendo todos los eventos adversos reversibles.[6-8] Otras manifestaciones cutáneas varían desde rash maculopapular, erupciones de diversos tipos (liquenoide, o lesiones psoriasiformes, pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens Johnson), aunque por lo general son eventos adversos leves a moderados.[9] En nuestra serie se presentó un caso con eritrodermia relacionada a imatinib. Dicha manifestación es rara, ya que solo existe un caso reportado en la literatura en un paciente con leucemia mieloide crónica con aparición de eritrodermia posterior a la terapia con imatinib, la cual una vez suspendida, derivó en la desaparición de la eritro-

Figura1 Paciente con leucemia mieloide crónica e hiperpigmentación por hidroxiurea

Figura 2 Paciente con leucemia mielocide crónica y eritrodermia por imatinib

Figura 3 Paciente con leucemia mieloide crónica e hipopigmentación por imatinib

Figura 4 Paciente con leucemia mieloide crónica e infiltración en cara

Figura 5 Paciente con leucemia linfocítica crónica y mucormicosis

Figura 6 Paciente con leucemia linfocítica crónica e infiltración en abdomen

dermia en forma rápida. Al reiniciar el imatinib a la mitad de la dosis, las lesiones cutáneas reaparecieron de nuevo, por lo que se suspendió definitivamente el fármaco.[10] Pocas series presentan las reacciones cutáneas adversas del imatinib, otra lesión descrita son las máculas hipopigmentadas. Llamas-Velasco *et al.*[11] reportaron en una serie de pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib, la presencia de máculas hipopigmentadas, las cuales, al examen histopatológico, presentaron una disminución significativa en el número de melanocitos, a diferencia del vitíligo, en donde están ausentes. En nuestra serie, el paciente con leucemia mieloide crónica y eritrodermia por imatinib presentó también máculas hipopigmentadas, aunque en este caso no se efectuó biopsia de piel.

En este estudio no se registraron las alopecias, por ser muy frecuentes, tampoco se incluyeron otras manifestaciones inespecíficas tales como dermatosis asociadas al cuidado del paciente como hematomas, infecciones en sitios de punción o palidez de tegumentos, por no estar relacionadas directamente con el padecimiento de base.

Dentro de las manifestaciones infecciosas Frías y Hierro,[4] en la revisión de casos realizada en el Hospital 20 de noviembre, encontraron los siguientes padecimientos dermatológicos: 8 casos de verrugas vulgares, 6 de herpes zóster, 4 de herpes simple, 1 de varicela, 4 casos de tiña corporis y 6 de candidiasis. En nuestro estudio encontramos un caso de mucormicosis oral.

La mucormicosis, también conocida como zigomicosis es una infección fúngica oportunista ocasionada por una serie de hongos de la familia Mucorales que se desarrolla en pacientes inmunocomprometidos. Usualmente tiene un mal pronóstico siendo frecuentemente fatal. Existen reportes en la literatura de pacientes con mucormicosis oral y leucemia aguda que estaban recibiendo quimioterapia y tuvieron neutropenia febril.[12,13]

Otras manifestaciones infecciosas en nuestra serie fueron dermatosis de origen viral (verruga viral, molusco contagioso), celulitis y el resto de dermatosis infecciosas fueron onicomicosis. La baja frecuencia de procesos infecciosos en la piel probablemente se atribuye a los cuidados preventivos y a la amplia información que se les brinda a los pacientes y familiares, quienes prestan atención a cualquier cambio cutáneo y, de manera inmediata, solicitan interconsultas por servicios especializados como infectología y dermatología. La alta frecuencia en onicomicosis refleja probablemente la alta incidencia en nuestra población, lo cual es independiente al padecimiento de base. En el estudio de Sánchez-Hernández *et al.* se encontró al herpes labial y genital como las dermatosis infecciosas más frecuentes posterior a la administración de quimioterapia. Similar a nuestro estudio (exceptuando el caso de mucormicosis) no se reportaron infecciones graves debido al seguimiento cercano y tratamiento oportuno.[5]

Rodríguez García y Juárez Navarrete[14] refieren que la leucemia cutánea aparece después del diagnóstico hematológico en el 55 % de los pacientes, y en 38 % es de presentación simultánea. En nuestro estudio encontramos infiltración en tres casos, dos en leucemia crónica y uno en leucemia aguda, el primero correspondiente a una mujer con LMC y paniculitis, y otro en una paciente con leucemia linfocítica crónica, cuya dermatosis clínicamente correspondía con un prúrigo nodular. Ambos casos ya contaban con el diagnóstico de leucemia establecido.

Se ha reportado que la infiltración cutánea ocurre en aproximadamente 10 al 15 % de pacientes con leucemia mieloide aguda presentándose como placas levantadas o nódulos violáceos no dolorosos y en la biopsia se encuentra infiltrado de mieloblastos.[15] La leucemia cutis es una infiltración localizada o diseminada de la piel por células leucémicas malignas que pueden involucrar todas las capas de la piel. La apariencia clínica de la leucemia cutánea es variable y puede ir desde pápulas y nódulos a una erupción generalizada y eritrodermia. Usualmente estas lesiones se observan en pacientes con curso clínico agresivo y se asocian con mal pronóstico.[16,17] En nuestros pacientes, y correspondiente al tercer caso de leucemia cutis, se encontró solamente un caso como manifestación inicial en un paciente con LMA M5, que fue valorado inicialmente por presencia de neoformaciones de aspecto papular y en placa color piel que fueron el motivo de ingreso al servicio de hematología y que mediante biopsia se confirmó infiltración en piel por leucemia. La presentación de las lesiones fue en forma de pápulas y nódulos sin encontrar lesiones generalizadas.

En un estudio de cohorte se observó que todos los pacientes con leucemia aguda desarrollan alguna dermatosis a lo largo de su enfermedad. Estas dermatosis fueron expresión de la leucemia o de los efectos de la quimioterapia u otros medicamentos, siendo frecuente la presentación de dermatosis asociadas con el cuidado hospitalario.[5] Estas últimas no fueron tomadas en cuenta en nuestro estudio.

El estudio de las dermatosis en pacientes con leucemia aguda es complejo, siendo muy amplia la diversidad de las dermatosis que pueden observarse. Para su abordaje diagnóstico es fundamental revisar el cuadro clínico y el examen histológico en los casos que lo requieran. La omisión de la profilaxis, del diagnóstico o del tratamiento conlleva a la aparición de complicaciones, evidenciando la importancia del seguimiento dermatológico en este tipo de pacientes.[18]

Dentro de las limitantes en el presente trabajo se encuentra el que no se incluyó a todo el universo de pacientes (desconocemos número total), el corto periodo de estudio en el que solo se incluyeron casos consecutivos que se encontraron durante dicho lapso de tiempo y el diseño transversal del estudio.

Conclusiones

Los hallazgos del presente estudio sugieren que las manifestaciones cutáneas directamente relacionadas a las leucemias son frecuentes, siendo las inespecíficas las más comúnmente observadas. Sin embargo, la evaluación dermatológica debe realizarse de forma intencionada con el fin de detectarlas oportunamente, como parte del estudio integral de estos pacientes que son particularmente susceptibles por su patología de fondo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1 Linker C. Blood. En: Tierney L, McPhee S, Papadakis M (editors). Current Medical Diagnosis and Treatment. 44th. Ed. Estados Unidos: Mc Graw Hill; 2006, p. 463-517.
2. Epstein P, Alguire P. Acute leukemias. In: MKSAP (Medical Knowledge Self-Assessment Program). Hematology and Oncology. Estados Unidos: Baylor University Medical Center; 2006, p. 13-18.
3. Pearson IC, Sirohi B, Powles R, Treleaven J, Mortimer P. The impact on resources of prevalence and nature of skin problems in a modern intensive haemato-oncology practice. Hematology 2004;9:415-423
4. Frías-Ancona G, Hierro-Orozco S. Manifestaciones cutáneas en pacientes con alteraciones hematológicas. Dermatología Rev Mex 2007;51:142-48
5. Sánchez-Hernández C, Crespo-Solís E, Rosas-López A, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Dermatoses in patients with acute myeloid and lymphoid leukemia. Cohort follow-up in a tertiary care hospital. Rev Invest Clin. 2011;63:353-60.
6. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: and update. J Am Acad Dermatol 2008;58:545-70
7. Tsao AS, Kantarjian H, Cortes J, O'Brien S, Talpaz M. Imatinib mesylate causes hypopigmentation in the skin. Cancer 2003;98:2483–2487.
8. Breccia M, Latagliata R, Carmosino I, Mandelli F, Alimena G. Reactivation of porphyria cutanea tarda as a possible side effect of imatinib at high dosage in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2004; 18: 182.
9. Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea-Pérez N. Adverse Skin Effects of Imatinib, a Tyrosine Kinase inhibitor. Actas Dermosifiliogr. 2013. pii: S0001-7310(13)00108-7.
10. Oztas P, Erbasi S, Lenk N, Polat M, Han O, Artuz F, Alli N. Imatinib-induced erythrodermia in a patient with chronic myeloid leukemia. Acta Derm Venereol. 2006;86: 174-5.
11. Llamas-Velasco M, Fraga J, Kutzner H, Steegmann JL, García-Diez A, Requena L. Hypopigmented macules secondary to imatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: a histopathologic and immunohistochemical study.J Cutan Pathol. 2014; 41:417-26.
12. Bonifaz A, Macias B, Paredes-Farrera F, Arias P, Ponce RM, Araiza J. Palatal zygomycosis: experience of 21 cases. Oral Dis. 2008;14:569-74.
13. Dogan MC, Leblebisatan G, Haytac MC, Antmen B, Surmegozler O. Oral mucormycosis in children with leukemia: report of 2 cases. Quintessence Int. 2007; 38:515-20.
14. Rodríguez García H, Juárez Navarrete L. Leucemia cutánea. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. Dermatologia Rev Mex 2007;51:20-24
15. Sharma SK, Gupta S, Seth T, Mishra P, Mahapatra M, Singh MK, Gupta S. Leukemia cutis: an unusual presentation. Indian J Hematol Blood Transfus. 2012;28:175-7.
16. Rolz-Cruz G, Kim CC. Tumor invasion of the skin. Dermatol Clin 2008; 26: 89-102
17. Büchner SA. Specific and nonspecific skin manifestations in leukemia. Praxis (Bern 1994). 2002;91: 1071-7.
18. Sánchez-Hernández C, Crespo-Solís E, López-Rosas A, Orozco Topete R. Dermatosis en pacientes con leucemia aguda mieloide, linfoide e híbrida. Dermatología Rev Mex 2010;54:188-196.

Sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico e índice cintura/talla en el personal de salud

Maria del Pilar Cruz-Domínguez,[a,h] Fabiola González-Márquez,[b] Ernesto A. Ayala-López,[c] Olga Lidia Vera-Lastra[d,h] Gerardo H. Vargas-Rendón,[e] Alfonso Zarate-Amador,[f] Luis Javier Jara-Quezada[g,h]

Overweigth, obesity, metabolic syndrome and waist/height index in health staff

Introduction: Health staff self-applied strategies are insufficiently to reduce cardiovascular risk factors. The aim of this article is to investigate the prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome and waist/height index on health staff. **Methods:** This is a cross-sectional study from January to April 2014 in 735 workers of the UMAE Specialties La Raza. A diagnosis of overweight and obesity was established according to WHO criteria and metabolic syndrome NCEP ATP-III. In 250 participants lipid profile and blood chemistry were obtained. Descriptive statistics was applied, chi square, Student t test or Kruskal-Wallis to compare groups. **Results:** We included 496 women and 239 men (physicians, nurses and other workers). 38 % were overweight; 22 % had obesity. We found fasting hyperglycemia > 126 mg/dl in 5.1 %, between 100-126 mg/dl in 17.4 %, hypertriglyceridemia in 40.4 %; HDL cholesterol < 40 mg/dl 66 % in men and HDL cholesterol < 50 mg/dl 51.4 % in women. Waist measurement was 93 ± 11 cm in men vs. 88 ± 13 m in women. The waist/height index in the ideal weight group was 0.048 ± 0.04, for overweight 0.55 ± 0.04 and for obesity 0.65 ± 0.064 ($p < 0.01$). Metabolic syndrome prevalence was 30.6 %, smoking 21.6 % and alcohol consumption 35 %. **Conclusions:** The prevalence of obesity-overweight was 60 % and metabolic syndrome 30 %, making it necessary to take immediate actions to modify the lifestyle of health staff.

Keywords	Palabras clave
Prevalence	Prevalencia
Overweight	Sobrepeso
Obesity	Obesidad
Metabolic syndrome	Síndrome metabólico

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

La obesidad, "epidemia del siglo XXI" según la Organización Mundial de la Salud, es uno de los mayores y más desatendidos problemas de salud pública de nuestros tiempos.[1] La obesidad y el exceso de grasa visceral predisponen a hipertensión arterial, hiperglucemia y trastornos lipídicos, identificados como síndrome metabólico (SM).[2] El SM se asocia con al menos el doble riesgo de presentar enfermedad cardiovascular[3-5] y diabetes mellitus tipo 2.[6]

En los trabajadores de la salud, la prevalencia de obesidad suele ser menor que en la población general, pero al menos 10 % de estos trabajadores desarrollarán síndrome metabólico[7-9] o enfermedad cardiovascular dentro de los siguientes 10 años.[10-11]

En un estudio colombiano en trabajadores de la salud, 21 % presentó obesidad, 46.4 % sobrepeso y 13.2 % síndrome metabólico, según los criterios NCEP-ATP III.[12] En México, y de acuerdo a la ENSANUT 2012, la prevalencia combinada sobrepeso-obesidad es mayor en mujeres (73 %) que en hombres (69.4 %) y también de obesidad (37.5 % hombres frente al 26.8 % mujeres). México está inmerso en un proceso de aumento inusitado en la prevalencia de obesidad y se encuentra entre los países en los que más rápido se ha desarrollado esta enfermedad, donde 7 de cada 10 adultos presentan sobrepeso y de estos, la mitad presentan obesidad. De 1988 a 2012 el sobrepeso en mujeres de 20 a 49 años de edad se incrementó de 25 a 35.3 % y la obesidad pasó de 9.5 a 35.2 %.[13]

En estudios previos a personal hospitalario mexicano, se documentó prevalencia de 15-40 % de sobrepeso y 20-31 % de obesidad.[14-17]

[a]División en Investigación en Salud
[b]Servicio de Medicina Interna
[c]Dirección General
[d]Servicio de Medicina Interna
[e]División de Servicios de Apoyo Diagnostico
[f]Medicina Preventiva
[g]Dirección de Educación e Investigación

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social

[h]Facultad de Medicina. División de Estudio de Posgrado. Universidad Nacional Autónoma de México

Distrito Federal, México

Comunicación con: María del Pilar Cruz-Domínguez
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23015
Correo electrónico:drapilarcd@prodigy.net.mx

Resumen

Introducción: el personal de salud se autoaplica insuficientes estrategias para reducir sus propios factores de riesgo cardiovascular. El objetivo fue investigar la prevalencia de sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en personal de salud.
Métodos: diseño transversal de enero a abril de 2014, en 735 trabajadores de la UMAE Especialidades La Raza. El diagnóstico de sobrepeso y obesidad se estableció acorde a criterios de la OMS y síndrome metabólico NCEP ATP-III. En 250 participantes se realizó perfil de lípidos y química sanguínea. Se aplicó estadística descriptiva, chi cuadrada, *t* de Student o Kruskal-Wallis al comparar los grupos, el valor de significancia fue $p < 0.05$.
Resultados: incluimos 496 mujeres y 239 hombres (entre médicos, enfermeras y otros). Tuvieron sobrepeso 38 %, y obesidad 22 %. Encontramos hiperglucemia de ayuno > 126 mg/dl 5.1 %, entre 100-126 mg/dl 17.4 %, hipertrigliceridemia 40.4 %; colesterol-HDL < 40 mg/dl en 66 % de hombres y colesterol-HDL < 50 mg/dl en 51.4 % de mujeres. La cintura 93 ± 11cm en hombres frente a 88 ± 13 cm en mujeres. El índice cintura/talla en el grupo de peso ideal fue 0.048 ± 0.04, en el de sobrepeso 0.55 ± 0.04 y en el de obesidad 0.65 ± 0.064. Tuvieron síndrome metabólico 30.6 %, tabaquismo 21.6 % y consumo de alcohol 35 %. Solo 2 % presentaron presión arterial > 135/85.
Conclusiones: la prevalencia de obesidad y sobrepeso del personal de salud es de 60 % y de síndrome metabólico 30 %, por lo que es necesario tomar acciones inmediatas que modifiquen el estilo de vida del personal de salud.

Métodos

Se realizó un diseño transversal, descriptivo, epidemiológico, de enero del 2014 a abril del 2014 por convocatoria abierta verbal y escrita a 2600 trabajadores del hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Hospital "Dr. Antonio Fraga Mouret". Se les entregó una encuesta de autoaplicación en la que se solicitaron datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, hábito de actividad física, consumo de tabaco, consumo de alimentos chatarra y alcohol. Aseguramos la libre participación y anonimato mediante la firma del consentimiento informado.

Se definió el grado de obesidad calculando el índice de masa corporal (IMC), peso (Kg)/altura (m^2).[2] Ajustamos para la población mexicana el concepto de obesidad al IMC ≥ 27 y para talla baja ≥ 25; sobrepeso IMC > 25 hasta < 27 y ajustada talla baja > 23 hasta < 25 como lo establece la Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010. También se calculó el índice cintura/talla.

Siguiendo los criterios de la OMS (1995) y adaptados a 1995, 2000 y 2004,[3] clasificamos los diferentes grados de obesidad en Normal, IMC 18.50-24.99; Obeso clase I, IMC 30.00-34.99; Obeso clase II, IMC 35.00-39.99; Obeso clase III, IMC ≥ 40.00.

Definimos síndrome metabólico (SM) por la presencia de tres o más de los siguientes componentes del III Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III):[4] obesidad abdominal (circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres); triglicéridos ≥ 150 mg/dl; colesterol HDL bajo (≤ 40 mg/dl en hombres, ≤ 50 mg/dl en mujeres); hipertensión arterial ≥ 130/85 mmHg; hiperglucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl.

Incluimos 311 médicos (42.3 %), 216 enfermeras (29.4 %) y 208 de otro tipo de trabajadores conformado por personal administrativo, servicios generales, nutrición y laboratoristas (28.3 %). Se excluyeron

Cuadro I Prevalencia de peso ideal, sobrepeso y obesidad por grupo etario y género

OMS	Grupo etario				
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
	Femenino				
	n (%)	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)
Ideal	111 (58.4)	57 (36.8)	28 (24.3)	8 (22.9)	0 (0.0)
Sobrepeso	47 (24.7)	57 (36.8)	46 (40.0)	8 (22.9)	0 (0.0)
Obeso	29 (15.3)	41 (26.5)	41 (35.7)	19 (54.3)	1 (100.0)
Bajo peso	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Masculino				
Ideal	52 (40.6)	21 (30.4)	4 (13.8)	2 (15.4)	0 (0.0)
Sobrepeso	62 (48.4)	36 (52.2)	16 (55.2)	9 (69.2)	0 (0.0)
Obeso	13 (10.2)	12 (17.4)	9 (31.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
Bajo peso	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

OMS, Organización Mundial de la Salud.

24 sujetos dado que tuvieron patología crónica que pudo explicar la alteración del metabolismo de lípidos y carbohidratos (hipotiroidismo, miastenia gravis, diabetes conocida).

De los encuestados, 270 fueron visitados en su lugar de trabajo y 465 fueron citados al consultorio del servicio de fomento a la salud para que personal adiestrado efectuara el examen clínico.

La presión arterial se midió con baumanómetro automático marca Citizen CH 452, recomendado por la dabl-Educational trust, para evitar errores por alteración en la audición, y de acuerdo con los lineamentos establecidos por la Sociedad Europea de Hipertensión (SEH) y la Sociedad Europea de Cardiología (SEC).

El peso corporal se tomó utilizando una báscula marca BAME de capacidad para 150 kg, con una exactitud de 100 g. Se pesó a los participantes con la vestimenta de trabajo habitual, sin calzado ni abrigo. La talla se tomó con el estadímetro de la báscula (precisión: 0.1 cm). La medición de la circunferencia abdominal se realizó en el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca.

De entre todos los participantes tomamos una muestra aleatoria de 250 individuos para determinarles perfil de lípidos y química sanguínea. Se extrajeron 5 ml de sangre venosa tras un ayuno de 8 a 10 horas, donde se evaluó el colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), de alta densidad (cHDL), triglicéridos y glucemia en ayunas. La glucemia y el perfil de lípidos se determinaron mediante máquinas ARCHITECT c800 de la compañía Falcon. La glucosa se determinó con técnica de glucosa oxidasa; el colesterol con el procedimiento esterasa oxidasa y triglicéridos con oxidasa peroxidasa.

Se aplicó estadística descriptiva de las variables de interés, los datos se registraron el programa de Microsoft Excel 2010 y fueron analizadas mediante el programa SPSS versión 20; para el análisis de resultados de los grupos se utilizó prueba de chi cuadrada de Pearson, valor significativo de $p < 0.05$.

Resultados

Se encuestaron un total de 735 trabajadores: 311 médicos (237 residentes, 71 especialistas adscritos y 3 médicos jefes de servicio), 216 enfermeras, 78 nutricionistas y dietistas, 12 laboratoristas, 59 personal administrativo y 59 de servicios generales. El promedio de edad del personal médico fue 30.6 años, enfermería de 34.7 años y otro personal de 38.9 años; 67.5 % correspondió al género femenino y 32.5 % al masculino.

La mayor prevalencia en peso ideal fue encontrada entre los de 20 a 29 años, de sobrepeso entre 40 a 49 años y de obesidad entre 50 a 59 años de la población femenina laboralmente activa. En el caso de los hombres esta prevalencia estuvo invertida, con mayor sobrepeso entre los 50 a 59 años y mayor obesidad entre los 40 a 49 años. La prevalencia global de sobrepeso fue 37.8 % y ajustada por talla baja en 37.2 %, los hombres presentaron un porcentaje mayor de sobrepeso con 51.5 % frente a 31.9 % en mujeres. La prevalencia global de obesidad fue 22 %, en el género femenino 26 % frente a 15.1 % en el género masculino, al ajustar por talla baja la prevalencia global de obesidad, subió de 22 a 23.9 % (cuadro I). Por índice de masa corporal (IMC) encontramos obesidad grado I en 17.3 %, obesidad grado II en 4.5 % y obesidad grado III en 1.36 % (cuadro II). La circunferencia de cintura fue mayor en personal que no era médico o de enfermería, tanto en el género femenino como en el masculino, siendo el personal médico de género femenino quien presentó la menor circunferencia de cintura (cuadro IV). El índice cintura/talla en el grupo de peso ideal fue de 0.48 ± 0.04, en el de sobrepeso 0.55 ± 0.04 y en el de obesidad de 0.65 ± 0.064. La prevalencia de índice cintura/talla por arriba de 0.5 fue de 36.2 % en el grupo de IMC ideal, de 89.2 % en el grupo con sobrepeso y del 100 % en el grupo con obesidad, que en conjunto corresponde a 68 % de la muestra representativa del personal que labora en este hospital. Encontramos presión arterial > 135/85 mmHg en 2 % de la población estudiada. (cuadro III).

Cuadro II Prevalencia de peso ideal, sobrepeso y los diferentes grados de obesidad por grupo etario

		Grupo etario				
		20-29	30-39	40-49	50-59	Total
		n = 316	*n* = 224	*n* = 144	*n* = 48	*n* = 735
		n (%)	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)	%
IMC	Ideal	164 51.6)	78 (34.8)	34 (23.6)	10 (20.8)	286 (38.9)
	Obeso I	34 (10.7)	40 (17.9)	41 (28.5)	12 (25.0)	127 (17.3)
	Obeso II	8 (2.5)	9 (4)	7 (4.9)	7 (14.6)	33[1] (4.5)
	Obeso III	1 (0.3)	4 (1.8)	3 (2.1)	2 (4.2)	10 (1.36)
	Sobre peso	109 (34.3)	93 (41.5)	59 (41.0)	17 (35.4)	278 (37.8)
	Bajo peso	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.27)
	n = 250					
	S. Metabólico %	13.80 %	20.50 %	47.40 %	46.70 %	30.60 %
	Glucosa ayuno % 100-125 mg/dL	10.80 %	15.10 %	31.60 %	36.70 %	22.50 %
	Triglicéridos > 150	28.80 %	37.50 %	46.10 %	56.70 %	40.60 %

[1]Se agregó al único paciente en el rango de edad > 60 años.

Cuadro III Prevalencia de peso ideal, sobrepeso y los diferentes grados de obesidad por categoría laboral y de la población que requirió ajuste por talla baja

		Categoría *n* = 735			
		Médico *n* = 311	Enfermería *n* = 216	Otros n = 208	Total N = 735
		n (%)	*n* (%)	*n* (%)	*n* (%)
Índice de masa corporal	Ideal	155 (49.8)	70 (32.4)	58 (27.9)	283 (38.5)
	Sobrepeso	126 (40.5)	77 (35.6)	78 (37.5)	281 (38.2)
	Obeso	27 (8.7)	68 (31.5)	72 (34.6)	167 (22.7)
	Bajo Peso	3 (1)	1 (0.5)	0 (0)	4 (0.5)
Ajustados por talla baja n= 56	Ideal	3 0.9)	1 (0.46)	4 (1.9)	8 (1)
	Sobrepeso	3 (0.9)	6 (2.8)	2 (0.9)	11 (1.5)
	Obeso	6 (1.9)	17 (7.9)	14 (6.7)	37 (5)
	Bajo Peso	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipertensión arterial	>135/85	6 (5.6)	3 (4.1)	7 (21.2)	16 (2.2)

De los 244 incluidos con resultados de perfil de lípidos, se detectaron 39/186 mujeres (20.9 %) y 14/58 hombres (24.1 %) con glucosa de ayuno alterada, 2.2 % de trabajadores con hipertensión; 77 mujeres (41.2 %) y 22 hombres (37.9 %) con hipertrigliceridemia; 55 mujeres (28.8 %) y 17 hombres (29.3 %) con hipercolesterolemia. La prevalencia del síndrome metabólico en el género femenino fue de 29.4 % y masculino de 34.5 %, y la proporción de acuerdo al grupo etario. La hipertrigliceridemia fue el componente del síndrome metabólico más frecuente en la población estudiada (cuadro II).

El tabaquismo se presentó en 21.6 %, el consumo de alcohol en 35.1 %, consumo de alimentos chatarra en el 89 % y el sedentarismo en el 65.4 %. Los médicos fuman menos, las enfermeras ingieren menos alcohol y otro personal realiza menos ejercicio (cuadro V).

Discusión

La prevalencia de sobrepeso u obesidad global en personal de salud del hospital fue de 61 %, que es un poco más baja que el 71.3 % reportada por la ENSANUT 2012 para la población general mexicana. El género masculino tuvo 8.5 % mayor prevalencia de sobrepeso y menor prevalencia de obesidad que para la población general masculina de acuerdo con la misma encuesta. En las mujeres se encontró una prevalencia de sobrepeso de 4 % menor y de obesidad 11 % menor que la población general de acuerdo a lo reportado en ENSANUT 2012.[13]

En relación a la categoría se encontró un porcentaje mayor de sobrepeso entre los médicos (39.9 %) y un porcentaje mayor de obesidad entre personal de enfermería (24.5 %) lo que es diferente respecto a los encontrado por Palacios-Rodríguez *et al.* en una unidad de medicina familiar de la zona metropolitana del Valle de México donde los médicos familiares-estomatólogos tienen mayores prevalencias de sobrepeso y obesidad (20 y 38 % respectivamente).[14] En la edad, la tendencia fue diferente y esto debido a que solo se incluyó población económicamente activa, con una mayor representatividad del grupo de 20-29 años.

La prevalencia del síndrome metabólico empleando el criterio ATP-III fue mayor en el género masculino, lo que es diferente a otras investigaciones, donde el género femenino es más afectado; se observa adicionalmente aumento de la frecuencia respecto con la edad. La prevalencia del síndrome metabólico es mayor a la encontrada en la población general en nuestro país.

No obstante, la prevalencia global del síndrome metabólico en este estudio está subestimada porque el rango de edad de participantes fue mayor en el grupo de 20-29 años y porque la población diana fue-

Cuadro IV Circunferencia de cintura

Categoría		Género	
		Femenino	Masculino
		Media ± DE	Media ± DE
Cintura (centímetros)	Médico	78.88 ± 8.26	91.7 ± 11.6*
	Enfermería	92.33 ± 11.01	90.43 ± 10.45
	Otros	98.40 ± 16.64	96.78 ± 12.27

*$p < 0.05$ *t* de student; DE, desviación estándar

ron trabajadores saludables, excluyendo a quienes ya se conocían diabéticos o hipertensos. Es claramente superior a la prevalencia reportada en Argentina o Chile, para lo cual no tenemos una explicación clara; podrían invocarse factores raciales, nutricionales o ambos. Si bien en nuestro país no hay estudios sobre la prevalencia del síndrome metabólico en poblaciones indígenas, la mayoría es de raza mestiza, como el grupo estudiado. Las poblaciones indígenas que han adoptado el estilo de vida occidental tienen mayor prevalencia de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.[17]

La influencia del género femenino en este estudio esta sobrerrepresentado debido una mayor participación de mujeres en el mismo. Por otra parte en la población de este estudio hay una elevada prevalencia de malos hábitos alimentarios, toxicomanías y vida sedentaria. Los estudios en población general resaltan la importancia de tratar a los pacientes con sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico con el propósito de prevenir o retrasar el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular. Encontramos en una quinta parte de los participantes la glucosa de ayuno alterada, y en 5 % rangos de diabetes. El umbral de glucosa que implica un mayor riesgo cardiovascular ha sido motivo de debate en el mundo, pero el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en pacientes con glucosa sérica entre 110 y 125 mg/dl es muy similar al que confiere tener diabetes. Sin embargo, los hombres tienen un mayor riesgo absoluto de eventos cardiovasculares y una incidencia progresiva a partir de 100 mg/dl, llegando a ser de 20 % dentro de los siguientes cuatro años ante la presencia de diabetes.[18]

La circunferencia de cintura en relación con la talla o índice cintura/talla es mejor que el IMC o la circunferencia por sí sola para emitir un pronóstico en enfermedad cardiovascular, y ha mostrado fuerte correlación con > 130 cm^2 de grasa visceral, así como alta sensibilidad (81.6 %) y especificidad (78 %) en el rango de 20 a 59 años. Lo que se recomienda es considerar que la cintura no deba ser mayor que la mitad de la altura del individuo para considerarlo saludable, lo cual corresponde a un índice de cintura/talla máximo de 0.5.[19] El personal de salud incluido en nuestro estudio presentó un índice cintura/talla mayor a 0.5 en 36 % de los individuos con IMC ideal, casi en la totalidad de quienes tuvieron sobrepeso y todos los que tuvieron obesidad, lo cual implica que 68 % de todo el personal tiene un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.

La modificación de los hábitos de vida tiende a normalizar todos los factores de riesgo, con lo que se retrasa la aparición de complicaciones irreversibles que llevan a un aumento en la morbilidad y la mortalidad general, por lo que es necesario intervenir en la conducta y conciencia del personal del área de la salud.

Numerosos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que un sueño insuficiente se asocia con el riesgo de sobrepeso y obesidad, donde el estrés participa en la génesis de la hipertensión; ambas condiciones, la deprivación de sueño y el estrés, están presentes en el personal de salud, sin embargo no fueron analizadas en este estudio.[20] Sin embargo, este estudio puede servir como base para aplicar medidas de prevención primaria, básicamente dieta, ejercicio, abandono del tabaquismo y disminución en el consumo de comida chatarra, ya que son los principales factores de riesgo modificables. Es fundamental que los trabajadores experimenten los efectos benéficos de dicho cambio en el estilo de vida, pues de otra manera será difícil que puedan convencer a la población general a que adopten estilos de vida saludables.

Cuadro V Hábitos y Toxicomanías

	Categorías			
	Médico	Enfermería	Otros	Total
	% (unidades/día)	% (unidades/día)	% (unidades/día)	%
Tabaco	17.6 (1-10)*	27.4 (1-10)	30.3 (1-8)	21.6
Chatarra	86.4 (1-7)	95.9 (1-7)	90.9 (1-7)	89
Alcohol (días/mes)	43.2 (1-15)	13.7 (1-5)*	39.4 (1-10)	35.1
Ejercicio (días/semana)	43.8 (1-7)	50.7 (1-7)	36.4 (1-7)*	44.6

*$p < 0.05$ chi cuadrada

Conclusiones

La obesidad y el síndrome metabólico son entidades clínicas complejas y heterogéneas con un fuerte componente genético, cuya expresión está influida por factores ambientales, sociales, culturales y económicos. En el personal de salud de un hospital mexicano existe una elevada prevalencia de obesidad-sobrepeso correspondiente a 61 %, asociada a una predominante distribución visceral de grasa reflejada por un índice cintura/talla elevado en más de dos tercios de ellos. Por otro lado, una quinta parte del este grupo de riesgo tuvo glucosa de ayuno mayor a 100 mg/dl, que es un factor que multiplica el riesgo coronario y cardiovascular a corto y mediano plazo. En el conjunto de criterios que implica el síndrome metabólico por ATP III detectamos que uno de cada 3 individuos cumple con 3 o más de ellos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Gallagher,D.,Heymfield, S.B.,Jebb, S.A., Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index Am J Clin Nutr 2000;72:694-701.
2. Lionel H. Metabolic syndrome. Circulation 2007; 115:32-5.
3. Dekker J, Girman C, Rhodes T, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. Circulation 2005;112:666-73.
4. Isomaa B, Bouter L, Tiinamaija T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001;24:683-9.
5. Hsin-Jen C, Chyi-Huey B, Wen-Ting Y, Hou-Chang C, Wen-Harn P. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. Stroke 2006;37:1060-4.
6.- Corbatón-Anchuelo A, Cuervo-Pinto R, Serrano-Ríos M. La diabetes mellitus tipo 2 como enfermedad cardiovascular. Rev Esp Cardiol Supl. 2007;7 (A):9-22.
7. Garrido R, Semeraro M, Temesgen S, Simi M. Metabolic syndrome and obesity among workers at Kanye Seventh-day Adventist Hospital, Botswana. S Afr Med J 2009;99:331-334
8. Stürmer T, Buring J, Lee I, Gaziano J, Glynn R. Metabolic abnormalities and risk for colorectal cancer in the Physicians' Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:2391-2397.
9. Hwang LC, Tsai CH, Chen TH. Overweight and obesity-related metabolic disorders in hospital employees. J Formos Med Assoc 2006;105:56-63.
10. Leão de Aquino E, Magalhães L, Araújo M, Chagas de Almeida M, Leto J. Hypertension in a female nursing staff – pattern of occurrence, diagnosis, and treatment. Arq Bras Cardiol 2001;76:203-8.
11. Mion D, Pierin A, Bambirra A, Assunção J. Monteiro J t al. Hypertension in employees of a university general hospital. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2004;59:329-36.
12. Rincón- Peña O, Gamarra G, Jerez H, Vera L, Santander B. Valoración del riesgo cardiovascular global y prevalencia de síndrome metabólico en trabajadores de la salud del Hospital Universitario Ramón González Valencia. Acta Médica Colombiana. 2004; 29:312-21.
13. Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, et al. (2012) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012. Available:http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2.012ResultadosNacionales.pdf. Accessed: 2013 May 17.
14. Palacios-Rodríguez R, Munguía-Miranda C, Ávila-Leyva A. Sobrepeso y obesidad en personal de salud de una unidad de medicina familiar. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006;44:449-53.
15. Palacios-Rodríguez R, Paulín-Villalpando P, López-Carmona J, Valerio-Acosta M, Cabrera-Gaytan D. Síndrome metabólico en personal de salud de una unidad de medicina familiar Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2010;48:297-302.
16. Méndez-Sánchez N, Montaño-Reyes M, Chávez-Tapia N, Sánchez-Lara K, Lezama-Mora J, et al. High prevalence of overweight, obesity, and biochemical risk factors for cardiovascular disease among young nurses: importance of metabolic syndrome. Med Sur. 2008;15:185-90.
17. Padierna-Luna J, Ochoa-Rosas F, Jaramillo-Villalobos B. Prevalence of metabolic syndrome in health employees. Rev Med Inst Mex Seg Soc. 2007;45: 593-9.
18. Levitzky YS1, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, Fox CS. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2008;51:264-70.
19. Roriz AK, Passos LC, de Oliveira CC, Eickemberg M, Moreira PA, Sampaio LR. Evaluation of the accuracy of anthropometric clinical indicators of visceral fat in adults and elderly. PLoS One. 2014;9:e103499.
20. Vela-Bueno A, Olavarrieta-Bernardino S, Fernández- Mendoza J. Sueño y estrés: relación con la obesidad y el síndrome metabólico. Rev Esp Obes 2007:5:77-90.

Alteraciones en la perfusión cerebral en pacientes con esclerosis sistémica y deterioro cognitivo

Juan Moreno-Gutiérrez,[a] Luis Alonso Coria-Moctezuma,[b]
María del Pilar Cruz-Domínguez,[c] Olga Lidia Vera-Lastra[d]

Alterations in cerebral perfusion in patients with systemic sclerosis and cognitive impairment

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is a systemic autoimmune disease characterized by fibrosis, immunological and vascular abnormalities. Cerebral hypoperfusion can be caused by cerebral ischemia. Cognitive impairment (CI) are a major cause of morbidity in SSc The aim of this study is to estimate the frequency of alterations in cerebral perfusion (CP) in SSc patients with CI.
Methods: We studied 88 patients with SSc. The Montreal Test (MT) was given to all patients to evaluate CI. To 15 patients with CI and without systemic hypertension, diabetes mellitus, cerebrovascular disease, vasculitis, hypothyroidism, depression, and drugs that interfere with the cognitive assessment, the PC was measured by cerebral gammagram (CG).
Results: Of the 88 patients with ES, 58 had CI by MT. A decrease in CP was observed in following lobes: frontal in 9 of 15 patients, temporal in 7 of 15, and parietal in 3 of 15. Concordance between MT and CG was 60 % for the frontal, 46 % for the temporal and parietal 13 %.
Conclusions: The CI is common in SSc. A decrease in CP was more frequent in the frontal lobe, predominating in older patients and with longer duration of SSc.

Keywords	Palabras clave
Systemic sclerosis	Esclerosis sistémica
Cerebral perfusion	Perfusión cerebral
Cognitive impairment	Deterioro cognitivo
Gammagram cerebral	Gammagrama cerebral

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por fibrosis, alteraciones inmunológicas y vasculares con afección multisistémica. Existen dos formas de la enfermedad cutánea: la difusa (endurecimiento generalizado de la piel), y la limitada (endurecimiento de la cara y las extremidades en forma distal).[1-4]

Las alteraciones pulmonares son la principal causa de morbimortalidad. Las neuropsiquiátricas ocurren hasta en 60 % como trastornos de la memoria, desorientación, depresión, alucinaciones, alteraciones del estado mental y deterioro cognitivo (DC). Se relacionan con el daño microvascular; pero los mecanismos fisiopatológicos son poco conocidos.[5-10]

Dentro de las alteraciones cognitivas están el DC leve y las demencias. El test de Montreal (TM) tiene una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 87 %, el test evalúa múltiples dominios cognitivos en diversas enfermedades con afectación cerebral, además es útil para evaluar el DC. Se considera dentro de la normalidad una puntuación ≥ 26, DC leve de 19-26 y demencia, un puntaje ≤ a 21.[11-20]

El gammagrama cerebral perfusorio (GCP) es útil para demostrar disminución de la perfusión cerebral (PC) con sensibilidad del 98 % y especificidad del 80 %. El GCP ha sido empleado para evaluar PC en enfermedades autoinmunes.[21-25]

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de alteraciones en la PC mediante GCP en pacientes con ES y DC.

Métodos

Se realizó un estudio trasversal en la clínica de ES del Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, "Dr. Antonio Fraga Mouret". Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de ES de acuerdo con los criterios preliminares de 1980 del Colegio Americano de Reumatología (ACR): formas difusas y limitadas de la ES, mayores de 18 y menores de 70 años, hombres y mujeres y con DC diagnosticado mediante el TM. Criterios de no inclusión:

[a]Departamento de Medicina Interna
[b]Departamento de Medicina Nuclear
[c]División de Investigación
[d]Departamento de Medicina Interna

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Olga Lidia Vera-Lastra
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23161
Correo electrónico: olgavera62@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: la esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune, sistémica, caracterizada por fibrosis, alteraciones inmunológicas y vasculares. La hipoperfusión cerebral puede ser causada por isquemia. Los trastornos cognitivos son causa importante de morbilidad. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de alteraciones en la perfusión cerebral (PC) en pacientes con ES y deterioro cognitivo (DC).
Métodos: se estudiaron 88 pacientes con ES. A todos se les aplicó el Test de Montreal (TM) para evaluar el DC. A 15 pacientes con DC que cumplieron con los criterios (sin hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, evento vascular cerebral, vasculitis, hipotiroidismo, depresión, sin ingesta de fármacos que interfieran con la evaluación cognitiva), se les midió la PC mediante Gamagrama Cerebral Perfusorio (GCP).
Resultados: de los 88 pacientes con ES, 58 tuvieron DC con el TM. La PC se encontró disminuida en 12/15. La disminución de la PC se observó en los siguientes lóbulos (frontal en 9/15; temporal en 7/15, y parietal en 3/15. La concordancia entre el TM y GC fue 60 % para el lóbulo frontal, 46 % para el lóbulo temporal y 13 % parietal.
Conclusiones: el DC es frecuente en la ES, la disminución de la PC fue más común en el lóbulo frontal, predominado en los pacientes de mayor edad y tiempo de evolución de la ES.

hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, antecedente de evento vascular cerebral antecedente de tumoraciones intracraneanas o sistémicas, neuroinfección, enfermedades autoinmunes: (síndrome de sobreposición, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, vasculitis primaria o secundaria del sistema nervioso central), traumatismo craneoencefálico, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, depresión, fármacos que interfieran con la evaluación cognitiva, dislipidemia, alergias conocidas a yodo y embarazo. El protocolo fue aceptado por el Comité de Investigación del Hospital.

Se incluyeron a 88 pacientes con ES. Se obtuvieron datos por interrogatorio; del expediente clínico, y se les aplicó el TM para detección de DC. Se analizó los resultados del TM y los que tuvieron un puntaje ≤ 26 puntos se diagnosticaron como DC. De estos 88 pacientes con ES, solo 58 cumplieron con los criterios para DC y se eligieron a 15 pacientes para la realización de un GCP. El GCP se realizó con un ayuno de 8 horas y sin la ingesta de fármacos vasodilatadores 24 horas antes. El estudio se realizó con un tomógrafo por emisión de fotón único para valorar la perfusión cerebral. Los estudios de GCP fueron interpretados por un médico especialista en medicina nuclear, quien reportó los resultados como: disminución de la perfusión leve, moderada y severa, y su localización.

Para el análisis se empleó estadística descriptiva y chi cuadrada.

Resultados

Los datos demográficos de los 88 pacientes inciales y se observan en el cuadro I. De los 15 participantes que cumplieron con criterios de presentar ES y DC, y que se les realizó GCP, 12 participantes presentaron alteración en la perfusión 80 % , y 3 participantes (20 %) sin alteración en la PC.

Las alteraciones encontradas en el GCP fueron las siguientes: lóbulo frontal 9/15 (60 %), lóbulo temporal 7/15 (46 %), lóbulo parietal en 3/15 (20 %).

De los pacientes con deterioro cognitivo, 50 (86 %) tuvo ES difusa y 8 variedad limitada (14 %). De los 15 pacientes a quienes se les realizó el GCP, 13 eran formas difusas frente a 3 formas limitadas.

Discusión

Se estudiaron a 88 pacientes con ES, de los cuales por TM se encontró de DC en 66 % frente al 34 % sin DC. De los pacientes con DC, solo a 15 se les realizó un GCP, encontrando disminución de la perfusión cerebral hasta en un 80 % (12/15), predominando la afección en el lóbulo frontal, seguido del temporal.

En nuestro estudio se encontró alta frecuencia de DC mediante TM; sin embargo, cuando se realizó GCP, la frecuencia de daño aumentó a un 80 %. En la ES previamente se consideraba que los trastornos psiquiátricos eran poco frecuentes. Sin embargo, nuestro estudio mostró una frecuencia alta de DC, lo cual contrasta con lo informado en la literatura que advierte la presencia de alrededor del 10 % de DC en pacientes con ES.[26] Las principales alteraciones en nuestros pacientes fueron encontradas en el área de la atención, lenguaje y recuerdo diferido lo cual es similar a lo informados por otros estudios.[27]

En otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), el DC se ha informado hasta en el 50 % de los casos.[28-31] En pacientes con síndrome de Sjögren, el DC es del 60 % y en la esclerosis múltiple del 76 %.[32]

Los estudios actuales demuestran que puede existir afectación de todo el organismo por ES. Se considera que las manifestaciones cognitivas son condicionadas principalmente por alteraciones en la perfusión cerebral.[5-10,33,34] El DC puede ser multifac-

Cuadro I Datos demográficos de pacientes con esclerosis sistémica con y sin deterioro cognitivo, mediante test de Montreal (*N* = 88)

	Con deterioro cognitivo *n* = 58 (66 %)*	Sin deterioro cognitivo *n* = 30 (34 %)	Valor de *p*
Edad en años Promedio ± DS	43.1 ± 14.1	45.9 ± 10.5	.001
Tiempo de evolución en años Promedio ± DS	12.9 ± 9.8	5.67 ± 4.9	.012
Puntaje de Test Montreal	22.6 ± 1.29	26.9 ± 1.18	0.05

DS, Desviación estándar
*De estos 58 pacientes, a 15 se les realizó el gammagrama cerebral perfusorio

torial donde participan: el fenómeno de Raynaud, la ateroesclerosis, el estrés oxidativo, entre otros. Hay pocos estudios de hipoperfusión cerebral en ES en donde se han encontrado cifras de 52 % determinado mediante tomografía computada con emisión de fotón único (SPECT) y ^{99m}Tc-hexamethylpropylenamineoxime (HMPAO).[35] También hay otros estudios de PC en pacientes con algunas enfermedades autoinmunes (LES y Enfermedad de Behcet), en uno de estos estudios se encontró utilidad con la detección precoz y oportuna de dichas alteraciones, ya que se detectó disminución de la PC en pacientes asintomáticos, posteriormente se realizó un GCP de control mostrando mayor deterioro, además de la presencia de sintomatología cognitiva.[24]

En este estudio se encontró hipoperfusión predominante en el lóbulo frontal con una relación entre el GCP y el TM de 60 %, en el lóbulo temporal de 46 %, mientras que en el parietal del 20 %. Algunos con más de una región afectada. También se demostró que a mayor tiempo de evolución de la ES se relaciona con mayor DC, además de mayor disminución en la PC, y que las áreas mayormente involucradas fueron las de atención, lenguaje y recuerdo diferido. Por otra parte, se observó que los pacientes con ES variedad difusa tenían mayor DC que los pacientes con la forma limitada.

Las alteraciones cognitivas son motivo importante de morbimortalidad y en especial en pacientes con ES que cursan con otras alteraciones sistémicas. En estos pacientes se deberá valorar el inicio de tratamiento especifico, el cual puede ser el uso de vasodilatadores como nimodipino, citicolina (un precursor de la síntesis de fosfolípidos) y acetilcolina (que inhibe la apoptosis asociada a isquemia cerebral) en casos de DC leve. En estos pacientes también se han recomendado medidas antiestrés oxidativo (complejo B, ácido fólico, ácido nicotínico, vitamina C)[36-38] y ejercicios para mejor la actividad cerebral.

Conclusiones

En los pacientes con ES se encontró alta frecuencia de DC por TM y GCP. La hipoperfusión cerebral fue más frecuente en el lóbulo frontal. El DC fue más frecuente en ES difusa con mayor evolución.

Agradecimientos

Dr. Emmanuel González Vargas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Furst D, Clements P. Hypothesis for the pathogenesis of Systemic Sclerosis. J Rheumatol 1997;24; Supl.48:53-7.
2. Nitta Y, Sobue G. Progressive Systemic Sclerosis Associated with multiple Mononeuropathy. Dermatology 1996; 193: 22-26.
3. Piera- Velazquez S, Jimenez S. Esclerosis sistémica y patogenia. En Vera Lastra O, Jimenes S Editores. Esclerosis sistémica. México, Elsevier; 2009. Pp
4. Recasens M.A., Puig C, Vera-Ortiz S., Nutrition in systemic sclerosis. Rev Reumatol Clín. 2012;8(3):135-140.
5. Albin MS, Textbook of neuroanesthesia with neurosurgical and neuroscience perspectives. New York. MacGraw-Hill Co; 1997.
6. Piecyk M, Chur P, Yilmaz P. Neuromuscular manifestations of systemic sclerosis,(scleroderma), 2011, may 31. New England Baptist Hospital.
7. Sardanelli F, Lozzelli A, Cotticelli B, Losacco C, Cutolo C, Sulli C, Nobili F, Rodriguez G. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis, Ann Rheum Dis 2005;64:777-779.
8. Nobili F, Cutolo M, Sulli A, Castaldi A, Sardanelli F, Accardo S, Rosadini G, Rodriguez G. Impaired quantitative cerebral blood flow in scleroderma patients. J Neurol Sci. 1997;152(1):63-71.
9. Navarro C, Afección pulmonar en la esclerosis sistémica. Alveolitis, fibrosis e hipertensión arterial pulmonar, Reumatol Clin. 2006;2:16-9.
10. Ooi GC, Mok MY, Tsang KW, Wong Y, Khong PL, Fung PC, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Acta Radiol. 2003;44:258-64.
11. Mitchel A.J, Shiri-Feshki M. Temporal tends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. J Neurology 2008,79: 1386-91.

12. Rosselli M. Deterioro Cognitivo Leve: Definición y Clasificación. Rev Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 2012;12(1):151-162.
13. León-Arcila R, Feliciano, Milián-Suazo N, Camacho-Calderón, Arévalo-Cedano R, Escartín-Chávez M, Factores de riesgo para deterioro cognitivo y funcional en el adulto mayor, Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2009;47(3):277-84.
14. Gallegos-Bouchan M, Flores- Fajardo Q, Castillo-Díaz de León R, Rosas- Carrasco O. Demencia en el adulto mayor. Hospital Ángeles Mocel. Departamento de Geriatria, disponible en http://es.scribd.com/doc/219196745/X-Demencia-Am o www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/.../X_demencia_am.pdf
15. Sosa A.L, Becerra M, Orozco B, García N, Ugalde O. Trastornos cognoscitivos: las demencias. En: Manual de trastornos mentales. México: Asociación Psiquiátrica Mexicana, 2005, pp. 287-340.
16. Fairbairn A. Dementia, A NICE–SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care National Clinical Practice Guideline Number 42. NCCMH commissioned by the Social Care Institute for Excellence National Institute for Health and Clinical Excellence, The British Psychological Society and Gaskell, Great Britain, March 2011. Disponible en: www.rcpsych.ac.uk
17. Sartorius N. Organic, including symptomatic, mental disorders; The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, World Health Organization, Geneva, 1993. http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf
18. WIttich W, Phillips N, Nasreddine Z, Chertkow H. Sensitivity and specificity of the Montreal cognitive assessment modified for individuals who are visually impaired. Journal of visual impairment & blindness. 2010;104(6): 360-368.
19. Zadikoff C, Fox SH, et al. A comparison of the Mini Mental State Exam to the Montreal Cognitive Assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008;23:297-299.
20. Nasreddine ZS, Phillips NA, et al. The Montreal cognitive assessment, MOCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J AM Geriatr Soc. 2005; 53:695-699.
21. Bonte FJ, Weiner MF, Bigio EH, et a,l Brain flow in the dementias: spect with histopathologic correlation in 54 patients. Radiology. 1997; 202: 793-7.
22. Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging. Int Psychogeriatr. 1998;10(3):271-302.
23. Del Pilar V M, García F. Sección de Medicina Nuclear. Spect cerebral. Rev Peruana de Radiología. 1999;3:1-2.
24. Nobil F, Cutolo M, Suli A. Brain functional involvement by perfusión SPECT in systemic sclerosis and Behcet disease. Ann N Y Acad Scl. 2002 ;966:409-1.
25. Sardanelli F, Iozzelli A, B Cotticelli, C Losacco, M Cutolo, A Sulli, F Nobili, G Rodriguez.White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis Ann Rheum Dis 2005;64: 777-9.
26. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2013;43(3):335-47.
27. Yilmaz N, Mollahasanoglu A, Gurvit H, Can M, Tuncer N, Inanc N, Yavuz S. Dysexecutive syndrome: a specific pattern of cognitive impairment in systemic sclerosis. Cogn Behav Neurol. 2012;25(2):57-62.
28. Georgina Aguilera-Pickens, Carlos Abud-Mendoza. Neuropsychiatric Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: Physiopathogenic and Therapeutic Basis, Reumatol Clin. 2013; 9:331-3.
29. Borchers AT, Aokia CA, Naguwa SM, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2005;4:329-44.
30. Monastero R, Bettini P, Del Zotto E, Cottini E, Tincani A, Balestrieri G, et-al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. J Neurol Sci. 2001;184:33-9.
31. Abreu MR, Jakosky A, Folgerini M, Xavier RM, Brenol JT, Kapczinsky F. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus correlation of brain MR imaging, CT, and SPECT. J Clin Imaging. 2005;29:215-21.
32. Blanc F, Longato N, Jung B, Kleitz C, Di Bitonto L, Cretin B, Collongues N, Sordet C, Fleury M, Poindron V, Gottenberg JE, Anne O, Lipsker D, Martin T, Sibilia J, de Seze J. Cognitive Dysfunction and Dementia in Primary Sjögren's Syndrome. ISRN Neurol. 2013 19;2013:501327.
33. Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. J Neurol Sci. 2010, 15;299(1-2):139-49.
34. Giuliodori G1, Fraticelli P, Bartolini M, Cagnetti C, Baruffaldi R, Rocchi MB, Provinciali L, Gabrielli A, Silvestrini M. Cognitive and cerebral hemodynamic impairment in scleroderma patients. Eur J Neurol. 2009;16(12):1285-90.
35. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faelli F, Vitali P, Mariani G, Copello F, Seriolo B, Barone C, Rodriguez G. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. Rheumatology (Oxford). 2000; 39(12):1366-73.
36. Dean W, Morgenthaler J. Smart drugs and nutrients. How to improve your memory and increase your intelligence using the latest discoveries in Neuroscience. United State, B & J Publications, 1991.
37. Wang P, Wang Y, Feng T, Zhao X, Zhou Y, Wang Y, Shi W, Ju Y; NICE Study Investigators.Rationale and design of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of nimodipine in preventing cognitive impairment in ischemic cerebrovascular events (NICE). BMC Neurol. 2012;12:88.
38. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fantò F, Monteleone F, Rocca F, Malara A, Gareri P. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Interv Aging. 2013;8:131-7.

Grosor íntima-media de las variantes alélicas G894T y T-789C de eNOS en pacientes con esclerosis sistémica

Ángeles Martínez-Godínez,[a] Ángel Miliar-García,[b] María Itandehui Bautista-Jiménez,[c] Fernando Jandete-Rivera,[d] Olga Lidia Vera-Lastra,[e] Luis J. Jara,[f] Héctor Bizueto-Rosas,[g] María del Pilar Cruz-Domínguez[h]

Carotid and brachial intima-media thickness of the allelic variants G894T and T-789C of eNOS in systemic sclerosis patients

Objective: To evaluate comparatively the carotid intima media thickness index (IMT) and brachial index with Doppler ultrasound, and pulmonary artery pressure with echocardiography in allelic variation of G894T and T-789C eNOS (endothelial nitric oxide synthase) in patients with systemic sclerosis.
Methods: This is a cross-sectional study in patients with scleroderma. The inclusion criteria were: age 18-70 years, scleroderma diagnosed patients with a prior informed consent. Polymorphism G894T and T-789C of eNOS was measured in blood, and IMT by carotid and brachial Doppler. We analyzed with descriptive statistics, Student's t test or chi square for association of variables and Spearman to correlate Doppler parameters.
Results: We found abnormally high IMT in carotid and brachial arteries. We also observed low correlation between both brachial arteries, good correlation between carotids and no correlation between carotid and brachial arteries. The left IMT > 0.65 mm in brachial artery corresponds to pulmonary pressure > 30 mmHg by echocardiography. G894T gene polymorphism was associated with increased IMT in right carotid.
Conclusion: The G894T eNOS polymorphism was associated with increased IMT in right carotid. The one side carotid IMT is consistent with its contralateral. The left brachial IMT above to 0.65 mm, suggests the possibility of pulmonary arterial hypertension.

Keywords	Palabras clave
Atherosclerosis	Aterosclerosis
Carotid and brachial IMT	ITM carotideo y braquial
Systemic sclerosis	Esclerodermia

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

La asociación entre las enfermedades autoinmunes y la aterosclerosis está bien descrita en enfermedades del tejido conectivo. Los mecanismos propuestos en esclerosis sistémica (ES) son: inflamación crónica, dislipidemia, auto-anticuerpos y disfunción endotelial.[1] La ES se caracteriza por daño endotelial, autoinmunidad y fibrosis, donde la enfermedad microvascular ha sido distintiva, y la macrovascular se ha documentado como aterosclerosis acelerada.[2,3]

El grosor íntima-media (IMT [Intima-media thickness]) por eco Doppler es la modalidad de imagen que más se ha utilizado para evaluar aterosclerosis. El IMT carotídeo correlaciona con factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis y es predictor independiente de eventos cardiovasculares.[4] El IMT en carótidas de pacientes con esclerodermia ha sido reportado en promedio más alto (0.8-0.96 mm) que lo esperado en población general (0.44-0.86 mm).[1,5-7]

El impacto macrovascular por aterosclerosis en 865 pacientes con esclerodermia, mostró razón de riesgo ajustada de 1.80 (IC: 05 %, 1.07-3.05) para infarto de miocardio y 2.61 (IC: 95 %, 1.54–4.44) para enfermedad vascular cerebral. Las tasas de incidencia para enfermedad arterial periférica fue 7.6 en esclerodermia frente a 1.9 por 1000.[8] Los pacientes con esclerosis sistémica, también tienen mayor frecuencia de calcificaciones cerebrales por tomografía y microinfartos cerebrales por resonancia magnética.[9,10]

Las variantes genéticas de óxido nítrico sin tasa endotelial (eNOS) determinan la estructura y función de la eNOS, asi como la síntesis anormal de ON y el desequilibrio del tono vascular. El polimorfismo del gen G894T y del gen T-786C de la eNOS aparentemente no confiere mayor riesgo de padecer ES, sin embargo su papel en la patología vascular que la caracteriza permanece sin ser evaluado.[11]

[a]Escuela Superior de Medicina
[b]Jefatura de Laboratorio e Investigación de Biología Molecular y Genómica/Escuela Superior de Medicina
[c]Departamento de Medicina Interna ex residente de UMAE Especialidades La Raza
[d]Servicio de Radiología
[e]Dirección de Educación e Investigación en Salud
[f]Servicio de Angiología
[g]División en Investigación en Salud

[a,b]Instituto Politécnico Nacional
[c,d,e,f,g]Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

Comunicación con: María del Pilar Cruz-Domínguez
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23015
Correo electrónico: drapilarcd@prodigy.net.mx

Resumen

Introducción: el objetivo de este estudio es evaluar comparativamente el grosor íntima-media (IMT) carotídeo y braquial con ultrasonido Doppler, la presión arterial pulmonar ecocardiográfica y la variación alélica de los genes G894T y T-789C de la eNOS en pacientes con esclerodermia.
Métodos: estudio transversal en pacientes con esclerodermia. Criterios de inclusión: edad 18-70 años, diagnosticado con esclerodermia, previo consentimiento informado. Se evaluó IMT, índice de resistencia (IR) e índice de pulsatilidad (IP) mediante Doppler carotídeo y braquial, perfil de lípidos, proteína C reactiva, polimorfismo G894T y T-789C de óxido nítrico sin tasa endotelial (eNOS). Analizamos con estadística descriptiva, prueba *t* de Student o chi cuadrada para asociación de variables y Spearman para correlacionar las variables cuantitativas.
Resultados: encontramos IMT anormalmente alto en arterias carotídeas y braquiales. Observamos baja correlación entre ambas braquiales, buena correlación entre carótidas y ninguna correlación entre carótidas y braquiales. El IMT braquial izquierdo > 0.65 corresponde con presión arteria pulmonar > 30 mmHg ecocardiográfica. El polimorfismo del gen G894T se asoció con mayor IMT en carótida derecha.
Conclusión: El polimorfismo G894T de eNOS se asocia a mayor IMT en carótida derecha. El IMT carotídeo concuerda con su IMT contralateral. El IMT braquial izquierdo mayor a 0.65 sugiere la posibilidad de hipertensión arterial pulmonar.

Métodos

Se realizó estudio transversal comparativo, en los servicios de Medicina Interna y Radiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, de enero a junio del 2013. Los criterios de inclusión fueron cualquier género, edad de 18-70 años, atendidos en el servicio de Medicina Interna, con diagnóstico de esclerodermia de acuerdo a los criterios de clasificación de ACR y que tuvieran determinación en sangre de los genes G894T y T-786C de eNOS, determinada por RT-PCR.[11] No incluimos a sujetos con comorbilidad vascular autoinmune (vasculitis u otras enfermedades autoinmunes).

Se calculó el tamaño de la muestra en 45 pacientes. En las variables Doppler para arteria carótida y braquial evaluamos el IMT, el índice de resistencia (IR) y el índice de pulsatilidad (IP). Al 30 % de la población en estudio se le realizó una segunda medición de ultrasonido Doppler carotídeo y braquial para determinar la variabilidad interobservador, la cual fue de 0.85 % de concordancia por la prueba de kappa.

En las variables demográficas y de la enfermedad analizamos la edad, género, tipo de esclerodermia, tiempo de evolución de la enfermedad, hipertensión arterial pulmonar (HAP) ecocardiográfica, severidad del fenómeno de Raynaud con la escala de Medsger,[12] perfil de lípidos (HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos y colesterol total), y proteína C reactiva (PCR).

Para la determinación de polimorfismo G894T y T-789C de eNOS se realizó lo siguiente:

- La extracción de DNA genómico a partir de sangre periférica se realizó mediante el protocolo de extracción de DNA genómico por medio de digestión enzimática (disolventes orgánicos; fenol, cloroformo o ambos). A cada paciente se le extrajeron 3 ml de sangre periférica, la cual se conservó a -70 ºC en tubos falcon con EDTA.
- Para la cuantificación de DNA se utilizó un espectrofotómetro (JENWAY 6305). Las longitudes de onda fueron entre 260 nm y 280 nm.
- Técnica de PCR en tiempo real: se diseñaron sondas específicas para el análisis e identificación de las variantes alélicas a estudiar mediante PCR-tiempo real.

Cuadro I Características bioquímicas y Doppler de acuerdo a la variedad de la enfermedad.

	Limitada	Difusa
	Media ± DS	Media ± DS
Edad años	49.83 ± 13.73	50.45 ± 8.79
Evolución años	9.33 ± 8.15	10.67 ± 7.20
PCR mg/L*	4.12 ± 2.12	13.00 ± 23.79
Colesterol mg/dL	183.20 ± 56.78	170.18 ± 48.2
Triglocéridos mg/dL*	190.63 ± 103.32	138.11 ± 54.74
HDL mg/dL	41.92 ± 6.64	43.13 ± 13.12
LDL mg/dL	119.77 ± 41.99	105.81 ± 50.12
IMT carótida derecha	1.12 ±0.40	1.17 ± 0.44
IMT carótida izquierda	1.13 ± 0.41	1.23 ± 0.43
IMT braquial derecha	0.64 ± 0.13	0.68 ± 0.15
IMT braquial izquierda	0.65 ± 0.15	0.75 ± 0.26
IP carótida derecha	1.51 ± 0.34	1.50 ± 0.48
IP carótida izquierda	1.39 ± 0.30	1.37±0.30
IR carótida derecha	0.72 ± 0.07	0.90 ± 1.40
IR carótida izquierda	0.69 ± 0.06	0.68 ± 0.06
IP braquial derecha	4.76 ± 1.64	4.13 ± 1.51
IP braquial izquierda	4.44 ± 1.61	3.87 ± 1.26
IR braquial derecha	0.95 ± 0.05	0.93 ± 0.07
IR braquial izquierda	0.93 ± 0.06	0.93 ± 0.07

*$p < 0.05$ T Student. PCR proteína C reactiva, IMT grosor intima media, IP índice de pulsatilidad, IR índice de resistencia.

Se citó 3 veces a cada paciente. En la primera visita, se realizó captura de datos, exploración física y clasificación del grado de severidad del fenómeno de Raynaud de acuerdo con la Escala de Severidad Medsger. En una segunda cita se realizó ultrasonido Doppler arterial asegurando la medición de IP, IR e IMT de las arterias carótida a nivel del bulbo y braquial, de forma bilateral. En una tercera cita se realizó toma de muestras sanguíneas para PCR, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos y colesterol total.

Toda la información se capturó y analizó en el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 20. Se realizó estadística descriptiva sobre las características de la población con medias, desviación estándar, frecuencias y porcentajes. Utilizamos chi cuadrada para comparar variables cualitativas como variedad de la enfermedad, y *t* de Student para comparar parámetros subrogados en Doppler para aterosclerosis en las variantes alélicas de los polimorfismos G894T y T-786C. Se calculó la correlación de Pearson o Spearman, según distribución normal de los datos de todos los parámetros ultrasonográficos, severidad del Síndrome de Raynaud y presión arterial pulmonar.

Resultados

En nuestro estudio 57 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; 55 mujeres (96.5 %) y 2 hombres (3.5 %) de los cuales 20 (35.1 %) tuvieron variedad limitada, 37 (64.9 %) variedad difusa. La edad fue de 50.85 ± 10.76 años, la evolución de la enfermedad fue 10.58 ± 7.81 años; 54 diestros. Tuvieron las siguientes comorbilidades: hipertensión 12.5 %, diabetes mellitus 3.6 %, dislipidemia 8.9 %, hipotiroidismo 16.1 %, y el 53.6 % de pacientes no tuvo comorbilidades asociada. No encontramos diferencias entre la variedad limitada y difusa en edad, tiempo de evolución de la enfermedad (cuadro I). La severidad del fenómeno de Raynaud de acuerdo a la escala de Medsger fue 1.40 ± 1.16 (0.76 ± 083 limitada frente a 1.85 ± 1.1 variedad difusa, $p \leq 0.001$). La edad mostró correlación significativa con el IMT de las carótidas ($r = 0.34$, $p = 0.009$), pero no con el tiempo de evolución de la enfermedad. Los triglicéridos 152 ± 73.22 mg/dl fueron más altos en la forma limitada que en la difusa ($p \leq 0.05$). La proteína C reactiva se encontró en 6.85 ± 11.85 mg/l (rango 3 a 83), significativamente más elevada en la forma difusa de la enfermedad. El colesterol total fue de 177 ± 46.84 mg/dl, HDL-colesterol fue 41.89 ± 11.69 mg/dl, LDL-colesterol fue 111.24 ± 48.56 mg/dl sin diferencia entre los subtipos limitada o difusa. Colesterol total tuvo correlación positiva con IMT carotídeo bilateral (carótida derecha $r = 0.268$, $p \leq 0.05$; carótida izquierda $r = 0.324$, $p \leq 0.01$) y colesterol LDL tuvo correlación positiva con el IMT carotídeo izquierdo ($r = 0.301$, $p \leq 0.05$).

Por ultrasonido Doppler se encontró IMT anormalmente alto en arteria carotídea (> 1.0 mm) en 57 % y braquial (> 0.6) en 77.2 %, independientemente de la variedad de la enfermedad. En 9 (15 %) se identificó una placa de aterosclerosis, una de ellas ulcerada y dos calcificadas; 4 de ellas con variedad cutánea limitada y 5 con la forma difusa. El IMT carotídeo derecho tendió a ser menor que el izquierdo, y el braquial derecho también mostró tendencia a ser menor que el braquial izquierdo sin ser estadísticamente significativo y similar entre los subtipos de la enfermedad (cuadros I y II). El índice de resistencia (IR) entre las arterias braquiales o las carótidas fue similar. El índice de pulsatilidad (IP) en arterias braquial y carótidas derechas fue mayor que para las izquierdas (cuadro II). No encontramos correlación entre el IMT de arterias carótidas con las braquiales, pero sí entre arterias carótidas ($r = 0.484$, $p < 0.01$) y entre arterias braquiales ($r = 0.289$, $p < 0.05$). Incluimos 26 pacientes (46 %) con presión de la arteria pulmonar > 30 mmHg, 30 (52 %) con presión arterial pulmonar normal y uno (2 %) no tuvo buena ventana ecocardiográfica. Al realizar el análisis ROC para las pacientes con esclerodermia y HAP con los hallazgos obtenidos por ultrasonido Doppler, se encontró que el IMT de la arteria braquial del lado izquierdo predice la existencia de hipertensión arterial pulmonar medida por ecocardiografía (área bajo la curva 75 %, especificidad del 46.2 % y sensibilidad del 81 %), cuando el punto de corte se estableció en 0.65.

En el polimorfismo de la eNOS para el gen T-786C, analizamos 30 % T/C o CC (No Wild Type o NWT) y 70 % T/T (Wild Type o WT), mientras que 46.7 % fueron G/T o T/T (NWT) y 53.3 (WT) para G894T. En cuanto a los hallazgos realizados mediante ultrasonido Doppler en las pacientes NWT del polimorfismo G894T, el IMT de la carótida derecha fue significativamente mayor que para WT; en la carótida izquierda y en las arterias braquiales el ITM fue similar entre sus variantes alélicas (cuadro III). En el caso del polimorfismo T-786C, el ITM de la carótida izquierda fue significativamente menor en la variante NWT, el ITM de la carótida derecha y braquial derecha e izquierda fue similar entre las variantes alélicas (cuadro IV).

El índice de resistencia (IR) mostró tendencia a ser más alto en la carótida derecha comparado con la izquierda en el subtipo difuso de la enfermedad, y no hubo diferencias en carótida izquierda y braquiales entre los subtipos de la enfermedad (cuadro I y II). El IR fue significativamente más alto para las variantes alélicas NWT del gen G894T y similar para las variantes alélicas del gen T-786C (cuadro III y IV).

Discusión

La aterosclerosis es un desorden inflamatorio mediado por el sistema inmune, magnificado por el estado inflamatorio presente en las enfermedades autoinmunes más allá de los factores de riesgo tradicionales.[13]

Cuadro II Parámetros Doppler de arterias carotídeas y braquiales comparativa derecha e izquierdas

Doppler	Derecho	Izquierdo	*p**	Correlación	Sig.
IMT carótida	1.166 ± 0.466	1.196 ± 0.396	0.589	0.448	0.000
VMAX carótida	48.312 ± 16.790	48.409 ± 14.789	0.953	0.448	0.000
VED carótida	14.310 ± 5.734	15.063 ± 4.792	0.229	0.561	0.000
IP carótida	1.507 ± 0.430	1.375 ± 0.297	0.001	0.677	0.000
IR carótida	0.837 ± 1.121	0.685 ± 0.060	0.281	-0.084	0.505
SD carótida	3.660 ± 1.525	3.304 ± 0.685	0.034	0.501	0.000
Vmean carótida	23.793 ± 8.343	25.006 ± 7.645	0.162	0.636	0.000
IMT braquial	0.673 ± 0.139	0.715 ± 0.225	0.145	0.297	0.016
VMAX braquial	54.59 ±12.368	54.963 ±15.267	0.830	0.509	0.000
VED braquial	3.367 ± 3.422	3.655 ± 3.384	0.307	0.781	0.000
IP braquial	4.354 ± 1.575	4.071 ± 1.408	0.015	0.818	0.000
IR braquial	0.936 ± 0.061	0.931 ± 0.065	0.256	0.791	0.000
SD braquial	38.317 ± 116.469	28.981 ± 75.453	0.601	-0.068	0.590
Vmin braquial	3.270 ± 4.242	3.075 ± 3.417	0.644	0.626	0.000
Vpico braquial	13.073 ± 5.070	15.178 ± 11.455	0.151	0.198	0.117
Vmean braquial	6.673 ± 2.626	7.196 ± 3.569	0.175	0.551	0.000

*T pareada comparativa entre parámetros ecocardiograficos del lado derecho e izquierdo. IMT grosor intima media, IP índice de pulsatilidad, IR índice de resistencia, Vmin velocidad mínima, Vpico velocidad pico, Vmean Velocidad media.

Cuadro III Comparación de las características para G894T

	G894T	Media	DS
Edad (años)	WILD-TYPE	48.4	2.3
	NO WT	50.2	10.6
Evolución (años)	WILD-TYPE	13.5	6.4
	NO WT	10.9	9.4
HAP mmHg*	WILD-TYPE	27.1	11.5
	NO WT	26.6	18.5
PCR mg/L	WILD-TYPE	10.7	20.2
	NO WT	5.2	3.9
Triglicéridos mg/dL	WILD-TYPE	159.8	81.1
	NO WT	120.7	56.0
HDL mg/dL	WILD-TYPE	38.5	10.4
	NO WT	43.6	7.9
LDL mg/dL	WILD-TYPE	100.8	34.0
	NO WT	127.0	39.4
IMT Carótida Derecha mm*	WILD-TYPE	1.0	0.1
	NO WT	1.25	0.4
IMT Carótida Izquierda mm	WILD-TYPE	1.12	0.3
	NO WT	1.15	0.4
IMT Braquial Derecha mm	WILD-TYPE	0.67	0.07
	NO WT	0.60	0.13
IMT Braquial Izquierda mm	WILD-TYPE	0.71	0.25
	NO WT	0.70	0.31
IP Carótida Derecha	WILD-TYPE	1.44	0.29
	NO WT	1.48	0.55
IP Carótida Izquierda	WILD-TYPE	1.35	0.28
	NO WT	1.29	0.33
IP Braquial Derecha	WILD-TYPE	3.46	1.2
	NO WT	4.16	1.1
IP Braquial Izquierda	WILD-TYPE	3.19	0.97
	NO WT	3.92	1.33
IR Carótida Derecha	WILD-TYPE	0.67	0.08
	NO WT	0.72	0.10
IR Carótida Izquierda	WILD-TYPE	0.68	0.06
	NO WT	0.67	0.057
IR Braquial Derecha*	WILD-TYPE	0.89	0.06
	NO WT	0.94	0.04
IR Braquial Izquierda	WILD-TYPE	0.89	0.07
	NO WT	0.93	0.06

T Student < 0.05 *. IMT grosor intima media, IP índice de pulsatilidad, IR índice de resistencia, PSAP presión sistólica de la arteria pulmonar.

Cuadro IV Comparación para gen T-786C

	T-786C	Media	DS
Edad (años)	WILD-TYPE	51.238	9.2
	NO WT	44.67	10.7
Evolución (años)	WILD-TYPE	13.48	8.6
	NO WT	9.56	5.7
PSAP mm*	WILD-TYPE	30.62	13.2
	NO WT	18.33	15.9
PCR mg/L	WILD-TYPE	9.88	19.1
	NO WT	5.71	4.3
Triglicéridos mg/dL	WILD-TYPE	154.53	76.3
	NO WT	113.75	57.0
HDL mg/dL	WILD-TYPE	41.24	11.2
	NO WT	39.21	4.2
LDL mg/dL	WILD-TYPE	114.34	43.5
	NO WT	105.51	19.9
IMT Carótida Derecha mm	WILD-TYPE	1.08	0.2
	NO WT	1.20	0.5
IMT Carótida Izquierda mm*	WILD-TYPE	1.22	0.4
	NO WT	0.94	0.2
IMT Braquial Derecha mm	WILD-TYPE	0.63	0.1
	NO WT	0.68	0.1
IMT Braquial Izquierda mm	WILD-TYPE	0.75	0.3
	NO WT	0.61	0.1
IP Carótida Derecha	WILD-TYPE	1.46	0.5
	NO WT	1.47	0.3
IP Carótida Izquierda	WILD-TYPE	1.28	0.33
	NO WT	1.36	0.25
IP Braquial Derecha	WILD-TYPE	3.72	1.3
	NO WT	3.94	1.1
IP Braquial Izquierda	WILD-TYPE	3.56	1.27
	NO WT	3.34	0.99
IR Carótida derecha	WILD-TYPE	0.68	0.1
	NO WT	0.74	0.1
IR Carótida Izquierda	WILD-TYPE	0.68	0.1
	NO WT	0.69	0.0
IR Braquial Derecha	WILD-TYPE	0.92	0.1
	NO WT	0.93	0.1
IR Braquial Izquierda	WILD-TYPE	0.92	0.1
	NO WT	0.91	0.1

T Student < 0.05 *. IMT grosor intima media, IP índice de pulsatilidad, IR índice de resistencia, PSAP presión sistólica de la arteria pulmonar.

En pacientes con esclerosis sistémica el IMT es más elevado que lo esperado en la población general. En este estudio 57 % de nuestras pacientes con esclerodermia tuvieron aumento del IMT carotídeo medido por Doppler. El 15 % de ellas tuvieron evidencia de una placa de aterosclerosis. Encontramos que a pesar de haber mayor frecuencia de hipertrigliceridemia en el grupo de pacientes con la forma limitada de la enfermedad y mayor estado inflamatorio en la forma difusa, el IMT, el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia fueron similares entre las dos variedades de la enfermedad. La variante alélica NWT del gen G894T en cambio, se asoció a mayor IMT de la carótida derecha y por lo tanto a aterosclerosis. Por el contrario, la variante NWT del gen T-786C se asoció significativamente a menor IMT en la carótida izquierda, sugiriendo un papel protector en aterosclerosis, concordando con lo propuesto en un reciente metaanálisis donde el riesgo de infarto cerebral fue significativamente menor en modelos genéticos NWT en afroamericanos y caucásicos.[14] El conjunto de variantes alélicas NWT del gen G894T se asoció también a mayor índice de resistencia en la arteria braquial derecha, lo cual sugiere mayor rigidez arterial y probablemente riesgo de vasculopatía, aterosclerosis y calcificación vascular.[15,16] El IMT de los vasos izquierdos fue mayor que el de los derechos, pero esto no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, el índice de pulsatilidad en la carótida y braquial derechas si fue significativamente más alto al compararlo con el lado izquierdo, lo que podría estar en relacionado con el hecho de que casi todos nuestros pacientes son diestros, más que a estenosis.[17] Las alteraciones vasculares destacan en esclerosis sistémica, principalmente por daño microvascular, en el sistema capilar y arteriolas que lleva a disminución del flujo sanguíneo y a la consiguiente isquemia de tejidos. En contraste con la alteración microvascular, los efectos de la aterosclerosis y el daño a los vasos sanguíneos han recibido menor atención. De acuerdo con la clasificación de Brewster para la enfermedad vascular periférica, la aterosclerosis se divide en 4 categorías: la tipo 1 y la tipo 2 que comprenden la afección de los grandes vasos centrales (desde la aorta a los vasos del extremo proximal de la rodilla y los codos); la tipo 3 incluye vasculopatías en ambos extremos proximal y distal, la tipo 4 solo involucra vasos distales de las rodillas y los codos; de acuerdo con esta clasificación, las alteraciones vasculares en la ES consisten principalmente en la tipo 3 y 4, pero también se presenta deterioro de los vasos de las extremidades superiores, sitio no típico para el desarrollo de aterosclerosis.[2,18] De acuerdo con el metaanálisis realizado por Au *et al.*,[1] la afección macrovascular y la prevalencia de aterosclerosis están claramente incrementadas en las arterias carótidas, coronarias, cerebrovascular, renal y en el sistema vascular periférico en pacientes con ES comparado con la población sin la enfermedad.

El grosor de la carótida ha sido variable según la población incluida. Entre ellos, el IMT de la carótida común de 12 pacientes griegos con esclerodermia difusa fue 0.83 ± 0.3 mm frente a 0.46 ± 0.2 mm de su población general.[5] El IMT carotídeo en 35 pacientes italianos con esclerosis sistémica fue 0.93 ± 0.29 mm frente a 0.77 ± 0.13 mm en controles.[4] Similar a un segundo estudio en 66 italianos con esclerodermia, donde el IMT fue 0.90 ± 0.037 mm comparado con sus controles 0.69 ± 0.013 mm. En 44 israelíes con esclerodermia, el IMT > 0.9 mm fue significativamente mayor en los pacientes con esclerosis sistémica que en controles (43 frente a 28 %).[6] En nuestra población de estudio encontramos un incremento en grosor íntima-media carotídeo en promedio arriba de 1.15 mm bilateral, más alto que lo encontrado en todas las poblaciones antes mencionadas.[1,18] Aunque es una debilidad de nuestro estudio el no haber incluido controles, en estudios realizados en mexicanos de 35 a 64 años, el máximo IMT se espera en 0.76 mm para hombres y 0.71 mm para mujeres.[19] De igual manera, la literatura ha considerado anormal un IMT ≥ 0.65 mm para arterias de mediano calibre en extremidades superiores;[20] nosotros encontramos en ambas arterias braquiales el IMT promedio arriba de 0.67 mm, asociado a incremento en el índice de resistencia para ambos brazos en pacientes con ES. En estudios previos se ha observado enfermedad vascular de extremidades superiores trascendiendo a vasos de mayor calibre que los involucrados en el fenómeno de Raynaud, que caracteriza a la enfermedad.[13] Otro de los datos obtenidos en el estudio mediante ultrasonido Doppler es el IP, el cual normalmente va disminuyendo desde los vasos arteriales proximales hacia los distales, por lo que este índice es mayor en la región braquial de ambos lados con respecto a las arterias carótidas, sugiriendo incremento en las resistencias periféricas de las pacientes con ES.[15]

Las enfermedades autoinmunes como la esclerodermia han sido asociadas a alta morbimortalidad por enfermedad cardiovascular y aterosclerosis acelerada, donde los medicamentos como los corticoesteroides pueden agravarla. La enfermedad subclínica avanzada debe ser identificada y ser un blanco terapéutico a fin de limitar las complicaciones cerebrovascular y coronaria.[13] Nosotros encontramos la enfermedad avanzada en 15 % de nuestras pacientes, en quienes observamos placas de ateroma carotídeo, una con ulceración y flujo turbulento; sin embargo, estas alteraciones no se encontraron en los brazos.

No encontramos correlación lineal entre las arterias braquial y carotídea, esto significa que no necesariamente las pacientes que tengan incremento del IMT braquial tendrán alteración en el IMT carotídeo, ya que pueden tener individualmente alteración braquial y/o carotídeo. Sin embargo, si se encuentran valores anormales en una arteria braquial, se obtendrá muy seguramente alteración del lado contralateral, esto aplica también en localización carotídea. Otro aspecto importante de este estudio es que cuando encontramos un IMT braquial mayor a 0.67 mm encontramos también hipertensión arterial pulmonar evaluada por ecocardiografía, causa importante de mortalidad en esta población y que deberá corroborarse por cateterismo cardiaco. Otro aspecto importante a destacar es que existió correlación con factores de riesgo cardiovascular clásicos con la presencia de un IMT carotídeo alterado, principalmente para las cifras elevadas de colesterol total y colesterol LDL, sin embargo en el análisis de regresión logística no encontramos incremento en el riesgo de presentar IMT anormal, como ya lo han reportado otros estudios.[17]

Para este estudio, intencionadamente incluimos a pacientes que tenían análisis genético para las variantes alélicas de eNOS en esclerodermia y de los cuales casi la mitad tenían las variantes NWT a fin de poder compararlas, dado que la prevalencia real es mucho menor. En la evaluación de los polimorfismos de la eNOS G894T y T-786C en los grupos NWT y WT, se encontró que existe mayor IMT en el grupo NWT para eNOS G894T de manera muy importante en la carótida derecha y en el índice de resistencia braquial derecho, sugiriendo que la expresión de las variantes alélicas del gen G894T está claramente asociada a mayor daño macrovascular en pacientes con ES. El IP también fue más alto en el grupo NWT del gen G894T, pero no alcanzó significancia estadística dado que, en general, todas las pacientes presentaron un IP anormalmente elevado, indicando rigidez arterial posiblemente por vasculopatía, lo cual requiere mayor estudio. No existen estudios previos sobre el gen T-786C que pareciera tener efecto protector al respecto en esta enfermedad, por lo que será necesario ampliar la muestra para poder realizar un análisis multivariado que identifique si es un factor de riesgo independiente de los ya conocidos y cuál es el grado de riesgo conferido. No obstante, un metaanálisis ha dejado claro que la presencia de las variantes alélicas no wild type del gen G894T en asiáticos, incrementa el riesgo de infarto de miocardio.[21]

La relevancia clínica de este estudio es sustentar que en la población mexicana con ES se encuentra afección macrovascular traducida como aterosclerosis carotídea y mayor rigidez arterial braquial, lo cual podría estar asociado a mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular e hipertensión pulmonar. Estos datos nos demandan la necesidad de intervención dietética y farmacológica para revertir la progresión ace-

lerada de aterosclerosis, el pronóstico y la sobrevida de pacientes con esclerosis sistémica.

Conclusiones

La edad del paciente con ES está en directa correlación al IMT carotídeo y el incremento en el IMT carotídeo se asocia con la presencia de la variante alélica no Wild Type del gen G894. El incremento anormal del IMT a nivel carotídeo, considerado marcador subrogado de aterosclerosis y factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, sugiere la presencia de aterosclerosis acelerada en pacientes con esclerodermia.

El presente estudio fue financiado por el Fondo de Investigación en salud en el IMSS, registrado con el número FIS/IMSS/PROTMD11/1001.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Au K. Atherosclerosis in Systemic Sclerosis. A Systematic Review and Meta- Analysis. Arthritis Rheum 2011;63, 2078-2090
2. Nussinovitch U. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: Myth or reality. Autoinmmun Rev 2011; 10: 259-266
3. Verma S, Devaraj S, Jialal I. et al; Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. Circulation 2006; 113: 2135-50.
4. Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, et al. Flowmediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. Ann NY Acad Sci. 2007;1108: 283-90.
5. Lekakis J, Mavrikakis M, Papamichael C, et al. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. Am Heart J 1998;136:905–12.
6. Sherer Y, Cerinic MM, Bartoli F, et al. Early atherosclerosis and autoantibodies to heat-shock proteins and oxidized LDL in systemic sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 2007; 1108:259–67
7. Kaloudi O, Basta G, Perfetto F, et al. Circulating levels of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine are increased in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 2007; 46:412–416.
8. Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al; The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2012;0:1-6. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202007
9. Mohamed RH, Nassef AA. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with systemic sclerosis. Int J Rheum Dis. 2010;13:61–67.
10. Sardanelli F, Iozzelli A, Cotticelli B, et al. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2005;64:777–9.
11. Cruz-Dominguez M.P., Martinez-Godinez M.A., Vera-Lastra O, et al. Genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase (ENOS) and dermic expression of eNOS/iNOS in mexican patients with systemic sclerosis. A preliminary report. Ann Rheum Dis 2012; 71: 651.
12. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing.J Rheumatol. 1999;26:2159-67
13. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated Atherosclerosis in Autoinmune Rehaumatic Diseases. Circulation 2005; 112:3337-3347
14. Liu R, Geng P, Ma M, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (T-786C) and ischemic stroke susceptibility: a meta-analysis. Int J Neurosci. 2014;124:642-51.
15. Ngian GS, Sahhar J, Wicks IP, et al. Arterial stiffness is increased in systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with matched controls. Clin Exp Rheumatol. 2014 Aug 15. [Epub ahead of print].
16. Tsao CW, Pencina KM, Massaro JM, et al. Cross-Sectional Relations of Arterial Stiffness, Pressure Pulsatility, Wave Reflection, and Arterial Calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 28. pii: ATVBAHA.114.303916. [Epub ahead of print]
17. Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and metaanalysis. J Vasc Surg. 2005;41:962-72
18. Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2013;72:1188-93.
19. Wei M, Gonzalez C, Haffner SM, et al. Ultrasonographically assessed maximum carotid artery wall thickness in Mexico City residents and Mexican Americans living in San Antonio, Texas. Association with diabetes and cardiovascular risk factors. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:1388-92.
20. Park J. H, Sung Y.-K, Bae S.-C, et al; Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis. Rheumatol Int. 2009;29:1081-1086.
21. Luo JQ, Wen JG, Zhou HH, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and myocardial infarction: a meta-analysis of 34 studies involving 21,068 subjects. PLoS One. 2014; 9:e87196.

Isotretinoína y síntomas de depresión en pacientes con acné severo y recurrente

Leticia Rubio-García,[a] Nancy Pulido-Díaz,[a] José Luis Jímenez-López[b]

Isotretinoin and depressive symptoms in patiens with severe and recurrent acne

Background: Since use of isotretinoin for acne management it has been published controversial results about its association with depression. The objective of this study was to know if use of isotretinoin in patients with severe and recurrent acne (SRA) is associated with depression.
Methods: 22 patients with diagnosis of SRA were included from the National Medical Center La Raza's Acne Clinic. They completed the Beck Depression inventory (IDB-II) before, during (2 months) and after treatment with isotretinoin (4 months), calculated at 0.5 mg/kg.
Results: The patients reported low depressive symptoms before treatment that reduced at the end (median = 6 and 0, respectively, $p < 0.001$).
Conclusions: Treatment with isotretinoin in this sample of patients with severe and recurrent acne produced no increase in depressive symptoms, but improvement, due to the best corporal image self-perception.

Keywords	Palabras clave
Acne	Acné
Isotretinoin	Isotretinoína
Depressive symptoms	Síntomas depresivos

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

El acné vulgar es la dermatosis más común a nivel mundial y, por tanto, el diagnóstico dermatológico mayormente realizado por médicos no dermatólogos y dermatólogos.[1]

Según datos obtenidos en diversos estudios, se calcula que 57.5 % de los casos de acné que acuden a consulta dermatológica son de tipo inflamatorio moderado y le sigue el tipo inflamatorio leve con un 25 %.[2] Esta patología es capaz de producir lesiones inflamatorias crónicas en la unidad pilosebácea,[3,4] lo que conduce a alteraciones en el aspecto exterior del paciente y aunque a simple vista puede parecer una enfermedad intrascendente que involuciona después de los 25 años de edad, las cicatrices y la repercusión psicológica del acné (depresión, ansiedad, angustia, frustración, retraimiento social e incluso ideación suicida), pueden ser tan importantes como las de enfermedades crónicas como la epilepsia, la diabetes, el asma o la artritis.[5,6]

La terapéutica para esta entidad va desde tópica hasta sistémica, y desde la que ha demostrado ser eficaz,[7] hasta aquella que aún carece de evidencia científica suficiente para su empleo.[8] La isotretinoína oral (ácido13 cis retinoico) es el medicamento oficialmente aprobado para el tratamiento del acné quístico o nodular severo recurrente que no responde a otras formas de tratamiento (nivel de evidencia IA).[9,10]

La implicación neurobiológica del ácido retinoico en los trastornos afectivos aún no es del todo clara. La investigación en el campo de ácido retinoico en el SNC se ha centrado en el desarrollo del cerebro, considerándose altamente teratogénico; estudios recientes, la mayoría con animales, señalan que puede influir en el cerebro adulto induciendo cambios en el comportamiento e inhibición de la neurogénesis en el hipocampo.[11]

Existen diversas publicaciones que han asociado este fármaco con alteraciones psiquiátricas como ansiedad, depresión, psicosis, crisis de pánico e ideación suicida.[12,15] La evidencia es diversa, algunos sostienen que existe dicha asociación entre isotretinoína y depresión en pacientes susceptibles,[17] otros advierten que no existe asociación,[18] o que la diferencia no es significativa, unos más señalan que no es concluyente por deficiencias metodológicas y otros comentan que es contradictoria, como Rubinow quien señaló que el nivel de ansiedad y depresión en pacientes con acné

[a]Departamento de Dermatología
[b]Departamento de Psiquiatría

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Leticia Rubio-García
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 24085
Correo electrónico: tisharubg@yahoo.com.

Resumen

Introducción: a partir del uso de isotretinoína para el manejo del acné, se han publicado resultados controversiales en torno a una probable asociación entre esta y depresión. El objetivo de este estudio fue conocer si el uso de isotretinoína en pacientes con acné severo y recurrente (ASR) se asocia a depresión.
Métodos: se incluyeron 22 pacientes con diagnóstico de ASR pertenecientes a la clínica de acné del Centro Médico Nacional La Raza. Se les aplicó el inventario de depresión de Beck (IDB-II) antes, durante (2 meses) y después del tratamiento con isotretinoína (4 meses), calculada a 0.5 mg/kg.
Resultados: en las primeras mediciones se reportaron puntuaciones bajas de síntomas depresivos que disminuyeron aún más al final del tratamiento (mediana = 6.5 antes del tratamiento, 3 a los dos meses y 0 al final, con una $p < 0.001$).
Conclusiones: el tratamiento con isotretinoína en esta muestra de pacientes con acné severo y recurrente no produjo aumento de síntomas depresivos, por el contrario los redujo de manera indirecta al mejorar su imagen corporal.

Cuadro I Características de los participantes del estudio

Característica	*N* = 22
Sexo	
Masculino	16 (72.7)
Femenino	6 (27.3)
Edad, años	20.8 ± 5.6
Escolaridad	
Secundaria	2 (9.1)
Preparatoria	9 (40.9)
Licenciatura	10 (45.5)
Posgrado	1 (4.5)
Ocupación	
Estudiante	13 (50.1)
Empleado	4 (18.1)
Otros*	5 (22.8)

Los datos se presentan como número (%) o promedio ± desviación estándar. *Incluye 5 ocupaciones con una frecuencia de uno respectivamente: estilista, hogar, ingeniero, médico y mercadólogo

quístico es menor posterior al tratamiento exitoso con isotretinoína.[19]

Finalmente, un estudio semejante por Nevoralová Z en el que se incluyeron 100 pacientes manejados con isotretinoína, buscaba la asociación entre esta y los síntomas depresivos e ideación suicida, concluyendo que no existe asociación y que, contrario a lo esperado, hubo mejoría estadísticamente significativa en los puntajes de la escala de Beck (BDI-II) posterior a su empleo; es decir, disminuyeron los síntomas depresivos.[20] Por esta razón, establecer una relación causal entre la isotretinoína, depresión y acné es fundamental, ya que los resultados en diversas publicaciones son cuestionables.[21] Debido a esto, algunos pacientes considerados como candidatos para el manejo con la misma, tienen desconfianza e incluso se rehúsan a recibir dicho manejo.

Métodos

Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de acné severo y/o recurrente pertenecientes a la clínica de acné, mayores de 16 años de edad, que nunca hubiesen recibido tratamiento con isotretinoína y que aceptaran participar en el estudio. No se incluyeron pacientes que presentaran contraindicaciones para el uso de isotretinoína, ni aquellos con trastornos afectivos al inicio del estudio. Se excluyeron aquellos que durante el tratamiento con isotretinoína desarrollaron trastornos afectivos o que presentaron cifras de colesterol, triglicéridos, bilirrubinas, TGO y TGP tres veces superiores a sus límites normales en cualquiera de las mediciones bimestrales. La vigilancia y seguimiento de los pacientes se realizó de forma mensual.

Cuadro II Puntuaciones de los participantes del estudio en el inventario de depresión de Beck en los diferentes momentos del tratamiento

Característica	*N* = 22
Puntuación en la escala de depresión de Beck	
Antes del tratamiento	6.5 (3-9)
Durante el tratamiento (2 meses)	3 (0-8)
Después del tratamiento (4 meses)	0 (0-2)

Los datos se presentan como mediana (percentil 25, percentil 75)

Cuadro III Puntuaciones de los ítems en el inventario de depresión de Beck en los diferentes momentos del tratamiento

Subescala	Antes de tratamiento	A los 2 meses de tratamiento	A los 4 meses de tratamiento	P	P_1	P_2	P_3
Tristeza	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.327	0.766	0.015*	0.057
Pesimismo	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.285	0.338	0.025*	0.032*
Fracaso	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.956	0.317	0.317	ND
Insatisfacción	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.146	0.569	0.005*	0.020*
Culpa	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.584	0.317	0.157	0.046*
Castigo	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.668	0.046*	ND	0.046*
Odio a sí mismo	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.956	0.974	0.317	1.000
Autoacusación	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.250	0.706	0.025*	0.014*
Ideación suicida	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.956	1.000	0.317	0.317
Llanto fácil	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.898	0.655	0.180	0.562
Irritabilidad	1 (0-1)	0.5 (0-1)	0 (0-0)	0.010*	0.343	0.001*	0.001*
Aislamiento	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.559	0.257	0.083	0.057
Indecisión	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.489	0.392	0.025*	0.317
Imagen corporal	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.050*	0.007*	0.157	0.002*
Capacidad laboral	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.427	0.414	0.083	0.025*
Trastornos del sueño	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.206	0.480	0.014*	0.046*
Cansancio	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.285	0.414	0.014*	0.103
Pérdida de apetito	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.668	0.166	0.046*	1.000
Pérdida de peso	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.427	0.212	0.157	0.026*
Hipocondría	0.5 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.004*	0.028*	0.014*	0.001*
Disminución de líbido	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.731	0.564	0.083	0.046*

Los datos se presentan como mediana (percentil 25, percentil 75)
Valor de *p* mediante prueba de Kruskal-Wallis
P_1: prueba *U* de Mann-Whitney entre las mediciones antes del tratamiento y a los 2 meses del mismo
P_2: prueba *U* de Mann-Whitney entre las mediciones a los 2 y 4 meses del tratamiento
P_3: prueba *U* de Mann-Whitney entre las mediciones antes del tratamiento y a los 4 meses del mismo.
*$p < 0.05$.

Cuadro IV Porcentaje de sujetos con puntuaciones mayores a 0 en los ítems de la escala de depresión de Beck

Subescala	Antes de tratamiento	A los 2 meses de tratamiento	A los 4 meses de tratamiento	P	P1	P2	P3
Tristeza	6 (27.3)	6 (27.3)	1 (4.5)	0.062	1.000	0.063	0.125
Pesimismo	7 (31.8)	5 (22.7)	1 (4.5)	0.061	0.727	0.125	0.070
Fracaso	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)	0.368	1.000	1.000	1.000
Insatisfacción	10 (45.5)	9 (40.9)	3 (13.6)	0.028*	0.065	0.031*	1.000
Culpa	4 (18.2)	2 (9.1)	0 (0)	0.091	0.625	0.500	0.125
Castigo	4 (18.2)	1 (4.5)	1 (4.5)	0.050*	0.250	1.000	0.250
Odio a sí mismo	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	0.607	1.000	1.000	1.000
Autoacusación	7 (31.8)	6 (27.3)	1 (4.5)	0.032*	1.000	0.063	0.031*
Ideación suicida	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0)	0.607	1.000	1.000	1.000
Llanto fácil	3 (13.6)	4 (18.2)	4 (18.2)	0.779	1.000	1.000	1.000
Irritabilidad	13 (59.1)	11 (50)	2 (9.1)	0.002*	0.754	0.004*	0.003*
Aislamiento	6 (27.3)	5 (22.7)	2 (9.1)	0.156	1.000	0.250	0.219
Indecisión	3 (13.6)	7 (31.8)	3 (13.6)	0.041*	0.125	0.125	1.000
Imagen corporal	10 (45.5)	3 (13.6)	1 (4.5)	0.001*	0.039*	0.500	0.004*
Capacidad laboral	7 (31.8)	5 (22.7)	2 (9.1)	0.066	0.688	0.250	0.063
Trastornos del sueño	7 (31.8)	8 (36.4)	3 (13.6)	0.072	1.000	0.063	0.125
Cansancio	5 (22.7)	7 (31.8)	1 (4.5)	0.045*	0.688	0.031*	0.219
Pérdida de apetito	1 (4.5)	4 (18.2)	1 (4.5)	0.165	0.375	0.250	1.000
Pérdida de peso	5 (22.7)	2 (9.1)	0 (0)	0.066	0.453	0.500	0.063
Hipocondría	11 (50)	6 (27.3)	1 (4.5)	0.002*	0.180	0.063	0.002*
Disminución de líbido	4 (18.2)	3 (13.6)	1 (4.5)	0.097	1.000	0.500	0.250

Los datos se presentan como número (%)
Valor de *p* mediante prueba Q de Cochrane
P_1: prueba McNemar entre las mediciones antes del tratamiento y a los 2 meses del mismo
P_2: prueba McNemar entre las mediciones a los 2 y 4 meses del tratamiento
P_3: prueba McNemar entre las mediciones antes del tratamiento y a los 4 meses del mismo
*$p < 0.05$

Previa firma del consentimiento informado, se les citó a la consulta externa de Dermatología y se les aplicó el IDB-II para valorar la presencia y severidad de síntomas depresivos a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento con isotretinoína. Los pacientes con puntajes mayores a 20 en dicho inventario, en cualquiera de estos momentos, fueron canalizados al servicio de psiquiatría para valoración y manejo especializado. La dosis de isotretinoína se calculó a 0.5 mg/kg/día, debiendo ingerirse en una sola toma.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando Stata versión 12. Se realizó análisis descriptivo de los datos utilizando frecuencias simples y porcentajes para variables, así como medidas de tendencia central para variables cuantitativas (promedio y desviación estándar si la distribución fue normal, o mediana con percentiles 25 y 75 en caso de distribución no normal). Para comparar las diferencias en los puntajes de la escala de depresión de Beck en los tres momentos del estudio, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis mientras que las diferencias entre dos momentos fueron comparadas con la prueba Mann-Whitney.

Los sujetos fueron divididos en grupos de acuerdo a la presencia de puntajes mayores a cero. Para comparar la distribución de las frecuencias entre los tres momentos del estudio se utilizó la prueba Q de Cochrane, y para comparar dos momentos la prueba de McNemar. En el caso de los parámetros bioquímicos, se compararon mediante la prueba ANOVA de una vía o *t* de Student. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Un total de 23 sujetos fueron considerados en el estudio, de los cuales uno no fue incluido debido a que presentó un puntaje mayor a 20 en la escala de depresión de Beck. La muestra final quedó integrada por 22 participantes. El 72.7 % fueron hombres, el promedio de edad fue de 20.8 ± 5.6 años. Cerca del 85 % de los sujetos tuvieron escolaridad preparatoria o licenciatura y la ocupación más frecuente fue estudiante (cuadro I).

Las medianas de las puntuaciones globales de la escala de depresión de Beck fueron de 6.5, 3 y 0, para los momentos: antes del tratamiento, a los 2 meses y a los 4 meses; encontrándose diferencia significativa en las puntuaciones al inicio y al final ($p < 0.001$) (cuadro II). Se encontraron diferencias en los tres momentos en irritabilidad, imagen corporal e hipocondría, mismas que disminuyeron o mejoraron (imagen corporal) con el tratamiento; es decir, se mostraron más satisfechos, disminuyeron sus pensamientos de autoacusación, irritabilidad e hipocondría, al tiempo que tuvieron una mejoría significativa en su imagen corporal (cuadro III). Se encontraron diferencias en la insatisfacción, autoacusación, irritabilidad, imagen corporal e hipocondría, con mejoría durante el tratamiento (cuadro IV). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros bioquímicos (bilirrubina total, colesterol total, triglicéridos, TGO o TGP) en los tres momentos del estudio.

Discusión

La mejoría en las puntuaciones del IDB-II fue significativa, lo cual evidencia que no existe una asociación entre el tratamiento con isotretinoína y la aparición de síntomas depresivos y, por el contrario, tiene un efecto benéfico relacionado con la mejoría obtenida, como señalan Rubinow[19] y Nevoralová.[20] Estos hallazgos parecen confirmar lo reportado sobre el desarrollo de depresión en pacientes predispuestos[17] ya que incluimos solo aquellos que presentaban puntajes en la escala de Beck que no calificaban como portadores de depresión. Sin embargo, aunque ninguno presentó depresión durante el estudio, no se investigó sobre los antecedentes familiares ni personales de depresión que podrían aportar riesgo.

Si bien la ausencia de grupo control podría considerarse como una debilidad de nuestro estudio, debemos señalar que el grupo control ideal estaría destinado a no recibir tratamiento o manejarlo únicamente con terapia tópica o antibioticoterapia oral; no obstante, debemos recordar que la característica de nuestra muestra seleccionada es que no hubiesen respondido al manejo con la terapéutica de primera línea. Por lo que no recibir tratamiento o recibir aquel al que no habían respondido por 4 ó 6 meses más con fines de investigación, cuando los sujetos lo que requerían eran soluciones para disminuir la severidad de su dermatosis, no era éticamente posible, y ni siquiera recomendable.

Finalmente, mientras la vigilancia bioquímica nos permite vislumbrar la seguridad en el perfil lipídico y hepático del uso de isotretinoína, el IDB-II es una herramienta útil para detectar a pacientes en riesgo de depresión e intervenir de forma oportuna y especializada en los casos necesarios.

Conclusiones

La isotretinoína, que se constituye como manejo de primera línea en pacientes con acné severo y/o recurrente, mostró ser un fármaco útil para disminuir los síntomas depresivos ocasionados por las repercusiones de la dermatosis en la imagen corporal en pacientes sin predisposición para depresión, además de ser seguro desde el punto de vista bioquímico. Es recomendable la evaluación emocional de los pacientes con acné antes de iniciar y durante el tratamiento con isotretinoína.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Primer Consenso Mexicano para el Manejo del Acné. Dermatol Rev Mex. 2003;47(2):98-100.
2. Hanna S, Sharma J, Klotz J. Acne vulgaris: More than skin deep. Dermatol Online J 2006;9(3):1-8.
3. Knutsen-Larson, et al. Acne Vulgaris: Pathogenesis, Treatment and Needs Assessment. Dermatol Clin. 2012;30:99-106
4. Muizzuddin, N.,Giacomoni, P. and Maes, D. Acne – a multifaceted problem. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 2008;5(2):e183-188.
5. Eun Do, J. Psychosocial Aspects of Acne Vulgaris: A Community-based Study with Korean Adolescents. Ann Dermatol. 2009;21(2):125-9.
6. Fried, R. and Wechsler, A. Psychological problems in the acne patient. Dermatologic Therapy. 2006;19: 237-40.
7. Keri, J. and Shiman, M. An update on the management of acne vulgaris. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2009;2:105-10.
8. Tan, J. Dapsone 5% Gel: A New Option in Topical Therapy for Acne. Skin Therapy Lett 2012; 17(8):1-3.
9. Simonart, T. Newer Approaches to the Treatment of Acne Vulgaris. Am J Clin Dermatol. 2012;13(6):357-64.
10. Gómez-Flores M., et al. Uso de isotretinoína en acné común. Rev Med Inst Mex Seg Soc 2011;49 (3):281-8.
11. Bremner, J and McCaffery, P. The Neurobiology of Retinoic Acid in Affective Disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32(2):315-33.
12. Douglas, B, Shearer, Kirsty y McCaffery, P. Retinoic Acid and Affective Disorders: The Evidence for an Association. J Clin Psychiatry. 2012;73(1):37-50.
13. Alcalá, P. Depresión y crisis de pánico en acné tratado con isotretinoína. Semergen. 2012;38(3):188-191.
14. Halvorsen, J., et al. Suicidal Ideation, Mental Health Problems, and Social Impairment Are Increased in Adolescents with Acne: A Population-Based Study. Journal of Investigative Dermatology. 2011;131:363-370.
15. Picardi A., et al. Suicide risk in skin disorders. Clinics in Dermatology. 2013;31:47-56.
16. Féton-Danou, N. Psychological Impact of Acne Vulgaris.Annales of dermatologie. 2010; 137 (5): 15-18.
17. Jacobs, D., Deutsch, N. and Brewer, M. Suicide, depression, and isotretinoin: Is there a causal link?. J Am Acad Dermatol. 2001;45:S168-75.
18. Cohen, J., Adams, S. and Patten, S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and tha development of depression in a Canadian prospective cohort. Can J Clin Pharmacol. 2007;14(2): e227-33.
19. Rubinow D. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. J Am Dermatol.1987; 17(1):25-32.
20. Nevoralová Z, Dvořáková D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. Int J Dermatol. 2013;52 (2):163-8.
21. Rigopoulos, D., Larios, G. and Katsambas, A. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. Clinics in Dermatology. 2010;28:24-30.

Manifestaciones clínicas y angiográficas en pacientes sin diagnóstico previo de arteritis de Takayasu

Claudia Hernández-González,[a] Luis Antonio López-Flores,[b]
Mariela Sánchez-González,[a] Olga Lidia Vera-Lastra[c]

Clinical and angiographic manifestations inpatients without previous diagnosis of Takayasu´s arteritis

Introduction: Takayasu's arteritis is a systemic vasculitis that affects the aorta and its main branches mainly seen in young women and it is characterized by decrease or absence of pulses. The arteriography is necessary to corroborate the diagnosis. The aim of this article is to analyze the clinical manifestations and radiological findings in patients with no previous diagnosis of TA

Methods: The patients were sent to the Department of Radiodiagnosis and Imaging for the performance of an angiography for cerebrovascular disease (CVD) in young patients, renovascular hypertension (RVH) and arterial insufficiency (IA) of limbs. Clinical manifestations were used to investigate the diagnosis of AT according to the criteria of the American College of Rheumatology 1990. A digital subtraction angiography (DSA) was performed and the type of AT was evaluated according to Numano classification.

Results: There were 10 women with an average age of 32.4 ± 10 years. The reasons for the study of these patients were stroke in young patients 4, RVH 3 and AI of upper extremities 3 patients. The main types of TA were I: 50 %, V: 40 %, IV 10 %. The main arterial involvement were the supraaortic trunk and both carotids 80 %, right subclavian 80 %, left subclavian 70 %, left vertebral 40 %, right vertebral 30 %, thoracic aortic 40 %, abdominal aortic 40 %, right renal 40 % and left renal 10 %.

Conclusions: The most frequent clinical manifestations were stroke in young patients, RVH and AI. The AT type I was the most common, followed by V and IV respectively, which explains the clinical manifestations.

Keywords	Palabras clave
Takayasu's Arteritis	Arteritis de Takayasu
Angiography with digital subtraction	Angiografía por sustracción digital
Stroke	Infarto cerebral
Renovascular hypertension	Hipertensión renovascular

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis sistémica granulomatosa que afecta a la aorta y sus ramas principales, predomina en mujeres jóvenes y en países del medio oriente, aunque es frecuente en México y otros países de Latinoamérica. Se caracteriza por inflamación crónica e inespecífica de todas las capas arteriales, lo que provoca estenosis, oclusiones, dilataciones, o formaciones aneurismáticas. Por ello, las manifestaciones clínicas varían ampliamente al depender de la localización de los vasos afectados.[1-4] Las manifestaciones clínicas de la AT se dividen en fase temprana (manifestaciones sistémicas no específicas: febrícula, malestar, pérdida de peso y fatiga), y fase tardía (manifestaciones oclusivas) a nivel cardio-cerebrovascular y otros órganos. Esta secuencia de presentación es probable que solo ocurra en una minoría de pacientes, porque la enfermedad es habitualmente recurrente, llevando a la coexistencia de las varias fases al mismo tiempo.[2] Las manifestaciones vasculares pueden minimizarse por el desarrollo de circulación colateral con el ataque lento de estenosis. La falta de síntomas tempranos específicos tiende a retrasar el diagnóstico, pues las manifestaciones típicas de la enfermedad se presentan en la fase tardía.[4]

Los principales hallazgos clínicos se caracterizan por manifestaciones cardiovasculares (disminución o ausencia de pulsos, soplos, hipertensión arterial, insuficiencia aortica, entre otros); neurológicas (cefalea, infartos cerebrales, convulsiones, retinopatía, entre otras); musculoesqueléticas (poliartralgia y poliartritis no erosiva) y otras, como el eritema nodoso.[4-8] Para el diagnóstico de la AT los estudios de radiología -como la arteriografía- son esenciales para el diagnóstico y clasificación de la enfermedad. Existen varios criterios de clasificación arteriográfica, como la de Ishikawa modificada por Sharma (5 tipos).[8] En 1996, Numano propuso una nueva clasificación (6 tipos) para la AT.[9]

El objetivo de este trabajo fue analizar las manifestaciones clínicas, hallazgos arteriográficos y su clasificación en pacientes sin diagnóstico previo de AT.

[a]Departamento de Imagenología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza
[b]Departamento de Imagenología. Hospital Regional No. 25
[c]Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza,
Instituto Mexicano del Seguro Social
[c]Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México

Distrito Federal, México

Comunicación con: Olga Lidia Vera-Lastra
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23161
Correo electrónico: olgavera62@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: la arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis sistémica que afecta a la aorta y sus ramas principales, se distingue por disminución o ausencia de pulsos. La arteriografía corrobora el diagnóstico de AT. El objetivo de este estudio es analizar las manifestaciones clínicas y hallazgos arteriográficos en pacientes sin diagnóstico previo de AT.

Métodos: se estudiaron 10 pacientes enviadas al Departamento de Radiodiagnóstico para la realización de panangiografía por enfermedad cerebrovascular (EVC) en pacientes jóvenes, hipertensión renovascular (HRV) e insuficiencia arterial (IA) de alguna extremidad. Se investigaron manifestaciones clínicas orientadas al diagnóstico de AT y se realizó arteriografía con sustracción digital y ultrasonido Doppler color. A las pacientes se les realizó el diagnóstico de AT y por arteriografía se usó la clasificación de Numano.

Resultados: la EVC en paciente joven se encontró en 4 casos, HRV en 3, e IA de las extremidades superiores en 3. Por arteriografía los tipos de AT fueron I: 50 %, V: 40 % y IV 10 %. La afección principal se demostró en los tronco supraaórticos y de estos las carótidas 80 %, subclavia derecha 80 %, subclavia izquierda 70 %, vertebral izquierda 40 %, vertebral derecha 30 %, aorta abdominal 40 %, renal derecha 40 % y renal izquierda 10 %.

Conclusión: las manifestaciones clínicas más comunes fueron: EVC, HRV e IA de las extremidades superior. La AT tipo I fue la más frecuente y explica las manifestaciones de EVC, seguida de la tipo V.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en pacientes que fueron enviados al Departamento de Radiodiagnóstico para realizarles una arteriografía que permitiera complementar el diagnóstico definitivo. El estudio se realizó de enero a diciembre de 2012. Se incluyeron pacientes con edades entre los 16 y 40 años que requerían una arteriografía con sustracción digital (ASD) para confirmar el diagnóstico de AT, sintomatología de enfermedad vascular cerebral (EVC) en paciente joven, hipertensión arterial renovascular (HAR) e insuficiencia arterial (IA) de algunas de las extremidades, que contaran con expediente clínico completo y carta de consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes con sospecha de otras vasculitis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, síndrome de Ehlers-Danlos y Marfan, alergia al medio de contraste y a aquellos sin acceso vascular. A los pacientes se les hizo una historia clínica enfocada a identificar manifestaciones cardiovasculares, neurológicas, musculoesqueléticas y otras. Posteriormente se les realizó arteriografía con sustracción digital (ASD) completa. La ASD se realizó con técnica de Seldinger mediante punción de arteria femoral, se colocó un catéter *pig tail*, se administró contraste iodado con inyector mecánico y se realizó aortograma; después, se realizó selectividad arterial con catéter *head hunter* de arterias carótidas, vertebrales y subclavias en un equipo de radiología general con adaptación en arco en C, software de angiografía Siemens Polystar top modelo 3157554 × 2076, serie 07222S0IL.

Uno de los investigadores realizó el diagnóstico de arteritis Takayasu de acuerdo con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (1990).[10] Las ASD fueron interpretadas por un radiólogo experto, quien determinó el tipo de AT de acuerdo con el sitio de afectación según la clasificación de Numano:[9]

Tipo I: involucra solo las ramas del arco aórtico.

Tipo IIa: afecta la aorta, tanto la porción ascendente y/o el arco aórtico. Las ramas del arco aórtico también pueden estar afectadas. El resto de la aorta no está afectado.

Tipo IIb: afecta la aorta torácica descendente con o sin afectación de la aorta ascendente o del arco aórtico y sus ramas. La aorta abdominal no está involucrada.

Tipo III: es concomitante la afectación de la aorta torácica descendente, la aorta abdominal y/o las arterias renales. La aorta ascendente, el arco aórtico y sus ramas no están afectados.

Tipo IV: involucra solo la aorta abdominal y/o las arterias renales.

Tipo V: es un tipo generalizado, con la combinación las características de otros tipos. La afectación de las arterias coronarias o pulmonares se indica como C (+) y P (+), respectivamente.

Cuadro I Manifestaciones clínicas de Arteritis de Takayasu *N* = 10

	Pacientes (%)
Disminución o ausencia de pulsos	10 (100)
Soplos	7 (70)
Cefalea	7 (70)
Hemiparesia fasciocorporal	4 (40)
Infarto cerebral	4 (40)
Mareos	4 (40)
Hipertensión arterial renovascular	3 (30)
Poliartralgias y/o artritis	3 (30)
Oculares	3 (30)
Robo de subclavia izquierda	1 (10)

Cuadro II Afección arterial en AT por arteriografía con sustracción digital

Arterias afectadas	*N* = (%)
Troncos supra aórticos	8 (80)
Arteria carótida derecha	8 (80)
Arteria carótida izquierda	8 (80)
Arteria subclavia derecha	8 (80)
Arteria subclavia izquierda	7 (70)
Vertebral izquierda	4 (40)
Vertebral derecha	3 (30)
Aorta abdominal con afección renal	8 (80)
Arterias renales	5 (50)
Aorta abdominal	4 (40)
Arteria renal derecha	4 (40)
Arteria renal izquierda	1 (10)

Una vez clasificados los pacientes de acuerdo al tipo de AT, se relacionó con las manifestaciones.

Además de la ASD se realizó de forma complementaria ultrasonido Doppler color (UDC) de las arterias involucradas, evaluando características del engrosamiento miointimal y registros espectrales.

Análisis estadístico: estadística descriptiva

Resultados

Se estudiaron a 10 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, todas fueron mujeres con una edad promedio de 32.4 ± 10 años. Las principales manifestaciones clínicas por lo cual estaban en estudios fueron: infartos cerebrales en pacientes jóvenes 4/10 casos, hipertensión de origen renovascular 3/10 y claudicación de extremidades superiores en 3/10.

Las principales manifestaciones clínicas cardiocerebrovasculares y musculoesqueléticas se presentan en el cuadro I. En el cuadro II se muestra la afección arterial por ASD en pacientes con AT, los troncos supra aórticos están involucrados en un 80 %. El cuadro III muestra los principales tipos de AT según la clasificación de Numano, siendo la más frecuente la tipo I.

A continuación, se presentan algunos casos para ejemplificar los hallazgos radiológicos mediante ASD y US Doppler encontrados en este estudio. La figura 1 muestra el caso de una mujer con enfermedad cerebrovascular en paciente joven (hemiparesia fascicocorporal derecha). La RM mostró una hiperintensidad frontotemporal izquierda con afectación lenticular y vascularidad de lujo en la secuencia de T1 con gadolinio que corrobora el infarto, el estudio Doppler color en el origen de la arteria carótida común muestra el engrosamiento miointimal homogéneo circunferencial y con el color el vaso se observa parcialmente perfundido con un flujo turbulento. En la carótida común izquierda el engrosamiento es oclusivo. La ASD demostró afección de los troncos supraaórticos en la fase arterial temprana y se observa disminución del diámetro en el origen de la arteria carótida común derecha, oclusión de la arteria carótida común izquierda y vertebral del mismo lado, con robo de subclavia que se demostró en la fase arterial tardía y a través de la comunicante posterior se opacificó en forma retrograda, dando irrigación a la extremidad superior izquierda. Este caso se consideró como una AT tipo I. En la figura 2 se ejemplifica el caso de una mujer con manifestaciones vertebrobasilares e infarto cerebral. En la ASD destaca la oclusión de vasos supraaórticos, solo existe flujo a través de la arteria vertebral derecha. Este caso se clasificó como una AT tipo I.

La figura 3 muestra a una mujer con síntomas de hipertensión arterial. La ASD tiene vasos supraaórticos normales y estenosis aortica infrarrenal con exclusión renal derecha y estenosis critica de la arteria renal izquierda. Esta paciente correspondió a una AT tipo IV.

Mientras que la figura 4 se refiere a una paciente con manifestaciones neurológicas e hipertensión arterial secundaria. La ASD muestra estenosis de vasos supraaórticos, oclusión de la arterial renal derecha. Este caso se clasificó como una AT tipo V.

Discusión

En el estudio, las principales manifestaciones por las que se realizó ASD fueron EVC en pacientes jóvenes, HRV e insuficiencia arterial de las extremidades superiores. El tipo más común de AT fue la tipo I, V que explica las manifestaciones de EVC e HRV respectivamente.

La AT es una vasculitis granulomatosa sistémica, cuyas manifestaciones clínicas son: la consecuencia de la estenosis, oclusión y dilatación de los grandes vasos que afectan a esta enfermedad.[11] Las manifestaciones que orientan al diagnóstico de esta vasculitis son la disminución o ausencia de pulsos, la cual estuvo presente en el 100 % de las pacientes cuando se les buscó de forma intencionada, y soplos vasculares en el 70 %. Otras manifestaciones clínicas de nuestras pacientes fueron las neurológicas, con infarto cerebral en paciente joven en el 40 %. Tambien fueron: cefalea, mareos y trastornos visuales, como se ha informado en previamente.[12]

Cuadro III Tipos de Arteritis de Takayasu por arteriografía según clasificación de Numano *N*=10

Tipo de arteritis de Takayasu	Porcentaje (%)
Tipo I	5 (50)
Tipo IIa	0
Tipo IIb	0
Tipo III	0
Tipo IV	1 (10)
Tipo V	4 (40)

Otro motivo de estudio en nuestras pacientes fue la HRV (30 %) explicada por estenosis renal. La hipertensión arterial secundaria de origen renovascular como consecuencia de AT se ha informado hasta en un 60 % de los casos y se debe identificar de forma oportuna debido a que puede conducir a insuficiencia renal. La HRV es generalmente resistente a la terapia médica y con frecuencia requiere angioplastia o la derivación quirúrgica.[13] Una manifestación de interés fue el de robo de la subclavia, el cual se caracteriza por estenosis proximal de la arteria subclavia que conduce a un flujo retrogrado de la arteria vertebral del mismo lado, que actúa como un flujo colateral. El robo de la subclavia puede ser asintomático debido a que el polígono de Willis produce circulación colateral suficiente; sin embargo, en los casos sintomáticos, los pacientes refieren isquemia de la extremidad involucrada y cerebral como fue en uno de nuestros casos.[14-16]

Los estudios de imágenes vasculares disponibles -como la arteriografía- permiten identificar la anatomía vascular, pero no la inflamación de la pared del vaso.[11] Los estudios de imagen como la ASD permiten identificar la distribución de los vasos afectados y facilita considerablemente el diagnóstico de pacientes con sospecha de AT.[17] La ASD es el estándar de oro para detectar y clasificar el tipo de lesión vascular (permeabilidad de los vasos, áreas de estenosis, oclusiones y dilataciones aneurismáticas). Ante la sospecha de AT se recomienda angiografía completa para clasificar y brindar un tratamiento médico y/o alternativa terapéutica quirúrgica en caso necesario.

El ultrasonido Doppler color es un estudio no invasivo que permite la visualización del engrosamiento de la pared de las arterias afectadas en etapas tempranas y permite descartar la enfermedad ateromatosa. Se utiliza cada vez más para el diagnóstico y seguimiento de las vasculitis de grandes vasos. Los vasos carotídeos, vertebrales y subclavios se pueden estudiar mediante UDC. Es un estudio útil en la fase preestenótica de la AT y es complementario a los estudios con ASD, debido a que permite identificar alteraciones en corazón, estenosis de la arteria renal y subclavia, entre otras. También se puede identificar la inflamación de la pared de la aorta ascendente, insuficiencias valvulares, derrame pericardios y otros.[18] En nuestro

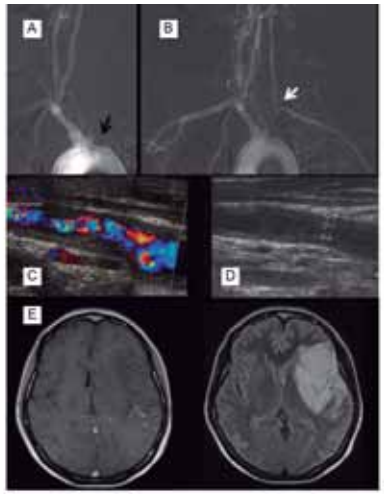


Figura 1 A) ASD fase arterial muestra oclusión de la arteria carótida común izquierda y subclavia flecha negra. B) fase tardía con robo de subclavia izquierda flecha blanca. C) Doppler color y escala de gris muestra color heterogéneo y la oclusión por engrosamiento homogéneo circunferencial carótida izquierda. D) MR T1 con gadolinio vascularidad de lujo frontotemporal izquierda. E) MR en secuencia flair con hiperintensidad frontotemporal y afectación núcleo lenticular

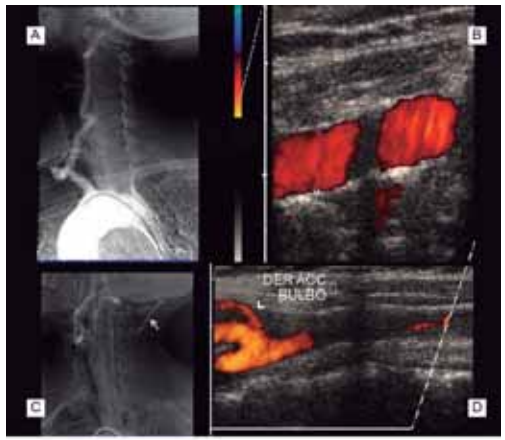


Figura 2 A) fase arterial solo mostrando permeabilidad de la vertebral derecha. B) Doppler cor con aumento del diámetro de la vertebral y flujo homogéneo. C) ASD fase arterial tardía con comunicación vertebrocarotídea flecha corta. D) Doppler power muestra colateralidad con llegada a la bifurcación (cabeza de flecha)

Figura 3 A y B) Aortograma torácico y troncos supra aórticos que muestra su trayecto y morfología normal. C) Aortograma mostrando una esterosis infrarrenal aórtica con exclusión renal derecha (flecha negra) y esterosis crítica de la arteria renal del riñón izquierdo (flecha blanca).

estudio, el UDC fue un estudio complementario a los hallazgos observados mediante la ASD.

En este trabajo, la realización del ASD fue de gran ayuda para establecer el diagnóstico definitivo de AT y su clasificación correcta. De acuerdo con la clasificación de Numano, en nuestros pacientes la AT tipo I seguida de la V y IV fueron las más frecuentes. Estos tipos de AT también se han informado en otras poblaciones.[19-21] Las manifestaciones clínicas y arteriográficas observadas en nuestras pacientes son semejantes a las informadas en otros países.[19-27]

En nuestro trabajo, el diagnóstico de envío en primer lugar fue el infarto cerebral en paciente joven con afectación de los troncos supraaórticos, seguido de la HRV, como en el caso de dos de las pacientes en el que no se sospechaba de arteritis de Takayasu, una de ellas con troncos supraaórticos normales y afectación de la aorta abdominal y renales, y el segundo caso con afectación de troncos supraaórticos, aorta abdominal y ambas renales. A la estenosis renal izquierdo se le realizó una anastomosis esplenorrenal.

El estudio mostró la experiencia de AT en un centro hospitalario durante un año, lo que sugiere que es una vasculitis frecuente en México. Nuestras pacientes eran mujeres y tenían manifestaciones graves como EVC e HRV de la AT, por lo que el protocolo de estudio en estas pacientes se debe realizar no solo una arteriografía selectiva, sino una panarteriografia para identificar otras alteraciones en

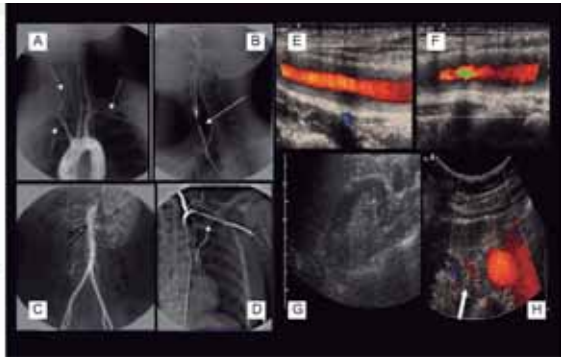


Figura 4 A) ASD muestra afectación de las arterias carótidas comunes, subclavias. Flechas punteadas. B) Con selectividad de arteria carótida común derecha, donde se observa adelgazamiento largo con estenosis corta prebifurcación flecha larga. C) Aorta abdominal con oclusión de arteria renal derecha, flecha contorno negro. D) Selectiva de subclavia izquierda con estenosis tercio proximal flecha curva. E y F) Doppler carotídeo color, que muestra el engrosamiento difuso y homogéneo íntima media con disminución del diámetro significativo con turbulencia. G) Riñón derecho disminuido de tamaño con pérdida de su relación corteza médula. H) Doppler color mostrando flujo en aorta con escaso flujo hacia la arteria renal derecha con aliasing flecha blanca.

otros niveles arteriales. Por otra parte, es importante la exploración física con evaluación completa de los pulsos, e investigar antecedentes de claudicación de las extremidades, cefalea, lesiones oculares, artralagias y/o artritis, así como afecciones dérmicas como el eritema nodoso.

Nuestro trabajo tiene limitaciones como el ser estudio transversal con duración de un año, en donde se encontró una muestra pequeña de pacientes en quienes se buscó de forma intencionada la AT.

En conclusión, las principales manifestaciones clínicas fueron las vasculares (ausencia y/o disminución de pulsos), seguidas de infartos cerebrales e hipertensión renovascular.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu´s arteritis. Lancet 2000; 356:1023-5.
2. Aluquin VP, Albano SA, Chan F, Sandborg C, Pitlick PT, Magnetic Resonance imaging in the diagnosis and follow up of Takayasu´s arteritis in children. Ann rheum Dis 2002;61:526-9.
3. Sheikhzadeh A, Tettenborn I, Noohi F, Efterkhazadeh M, Schnabel A. Oclusive thromboaortopathy Takayasu disease: clinical and angiographic features and a brief review of literature . Angiology 2002;53:29 40.
4. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM, Tayakayu arteritis: J Clin Pathol 2002; 55:481-6.
5. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA.Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. Clin Exp Rheumatol. 2008; 26(3 Suppl 49):S9-15.
6. Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis: a study of 32 North American patients. Medicine (Baltimore) 1985;64:89-99.
7. Kerr G. Takayasu´s arteritis. Curr Opin Rheumatol 1994;6:32-8.
8. Sharma BK, Jain S. Suri, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. Int J Cardiol 1996;54 (suppl): S141-S7.
9. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification . Int J. Cadiol 1996;54 (suppl):S155-S163.
10. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG,Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The AmericanCollege of Rheumatology 1990 criteria for theclassification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum.1990;33:1129-34.
11. Chatterjee S, Flamm SD, Tan CD, Rodriguez ER. Clinical diagnosis and management of large vessel vasculitis: Takayasu arteritis. Curr Cardiol Rep. 2014;16:499.
12. Li-xin Z1, Jun N, Shan G, Bin P, Li-ying C. Neurological manifestations of Takayasu arteritis. Chin Med Sci J. 2011;26:227-30.
13. Chaudhry MA, Latif F . Takayasu's arteritis and its role in causing renal artery stenosis. Am J Med Sci. 2013;346:314-8.
14. Hashimoto A, Iwazu Y, Ando Y, Inoue M, Saito O, Asakura S, Muto S, Yagisawa T, Kusano E. Difficult hemodialysis induction due to subclavian steal syndrome in a patient with Takayasu's arteritis.Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2011;53:1034-40.
15. Lusic I1, Maskovic J, Jankovic S, Cambj-Sapunar L, Hozo I.Endoluminal stenting for subclavian artery stenosis in Takayasu's arteritis. Cerebrovasc Dis. 2000;10(1):73-5.
16. Di Renzo M1, Pasqui AL, Pieragalli D, De Franco V, Bracco S, Venturi C, Bruni F, Puccetti L, Verzuri MS, Auteri A.Takayasu's arteritis: case report of a patient with recurrent subclavian steal syndrome. Heart Vessels. 2004;19:94-7.
17. Schmidt WA. Imaging in vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013;27:107-18.
18. Schmidt WA. Role of ultrasound in the understanding and management of vasculitis.Ther Adv Musculoskelet Dis. 2014;6:39-47.
19. Park MC, Lee SW, Chung NS, Lee SK. Clinical characteristic and outcomes of Takayasu, analysis of 108 patients. Scand J Rheumatol. 2005;34:284-92.
20. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Cooper LT, Matteson EL, Warrington KJ.Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients.Mayo Clin Proc. 2013;88:822-30.
21. Nooshin D, Neda P, Shahdokht S, Ali J.Ten-year Investigation of Clinical, Laboratory and Radiologic Manifestations and Complications in Patients with Takayasu's Arteritis in Three University Hospitals. Malays J Med Sci. 2013;20:44-50.
22. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, Ates A, Karadag O, et al. Takayasu in Turkey. Rheumatology. 2009;27:859-64
23. Kechaou M, Frigui M, Ben Hmida M, Bahloul Z. Takayasu arteritis in Southern Tunisia a study of 29 patients. Presse Med. 2009;38:1410-4.
24. Suwanwela N, Piyachon C. Takayasu in Thailand, clinical and imaging. Features Int J Cardiol. 1996; 54(Suppl):S117-34.
25. Arnaud L, Haroche J, Limal N, Toledano D, Gambotti L, Costedoat Chalumeau N, et al. Takayasu arteritis in France, a single-center retrospective study of 82cases. Medicine (Baltimore). 2010;89:1-7.
26. Moriwaki R Noda M, Yakijama M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takaya arteritis in India and Japan: new classification of angiographic findings. Angiology 1997;48:369-79.
27. Ghannouchi JN, Khalifa M, Rezgui A, Alaoua A, Ben JE, Braham A, et al. Takayasu disease in Central Tunisia, 27 cases. J Mal Vase. 2010;35:4-11.

Modificación de la calidad de vida relacionada con la salud en receptores de trasplante renal

Luis Enrique Álvarez-Rangel,[a] José Cruz-Santiago,[a] Guillermo Meza-Jiménez,[a] Germán Bernáldez-Gómez,[a] Víctor Manuel Ledesma-González,[a] Fernando Camacho-Hernández,[b] Arturo Rodríguez-Rodríguez,[b] Carolina Aguilar-Martínez[b]

Modification of Health-related quality of life in kidney transplant recipients

Introduction: The assessment of health-related quality of life is essential to renal replacement therapies. We conducted a study to evaluate the change in quality of life at 6 and 12 months after renal transplantation and compared with healthy population and general population.
Methods: A prospective study in 278 renal transplant recipients using the SF-36 survey at 0, 6 and 12 months after transplantation. The results were compared with those obtained in healthy population (kidney donors) and general population. Student t test was employed for comparisons of means. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.
Results: The quality of life before transplantation was lower than that observed in healthy population and the general population ($p < 0.001$). At 6 months of transplantation significant improvement over the baseline measurement ($p < 0.001$) in the 8 domains and the two composite scales was obtained, but at 12 months, an additional benefit was not observed. The quality of life of recipients at 12 months of transplant was lower only in the concept of general health ($p = 0.035$) compared with healthy population. However, it was higher than general population in physical and mental composite scales ($p = 0.013$ and $p = 0.001$ respectively).
Conclusions: The health related quality of life improved significantly at 6 and 12 months after renal transplantation, achieving equated healthy population and general population.

Keywords	Palabras clave
Health related quality of life	Calidad de vida
Renal transplant	Trasplante renal
Nephrology	Nefrología

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

Los pacientes con insuficiencia renal crónica experimentan una severa disminución en su estilo de vida que incluye limitaciones en la actividad física y mental.[1-5] Por ello, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se considera un punto fundamental en la evaluación de las terapias de reemplazo renal. Es un constructo multidimensional que incorpora al menos tres dominios: el funcionamiento físico, el funcionamiento psicológico y el funcionamiento social; los cuales pueden verse modificados por la enfermedad y el tratamiento.[3] En trasplante renal es un indicador cada vez más importante porque refleja la percepción del paciente sobre su estado de salud antes y después del tratamiento. Para evaluarla pueden emplearse instrumentos genéricos (SF36),[6] específicos para enfermedad renal crónica (Kidney Disease Quality of Life [KDQOL])[7] o específicos para trasplante renal (ReTransQol).[8]

Los instrumentos genéricos tienen como principal ventaja su utilidad en diversos contextos clínicos y la posibilidad de realizar comparaciones con población sana o población general. La encuesta SF-36 es un instrumento genérico que ha sido validado previamente en población general mexicana[9,10] y con insuficiencia renal crónica.[11-14] Por esta razón, puede ser de utilidad para la valoración de la calidad de vida en receptores de trasplante renal.

Múltiples estudios han demostrado la superioridad de la calidad de vida con trasplante renal al compararse con pacientes en algún tipo de terapia dialítica.[1,3,15-21] Algunos otros han incluido la comparación de los receptores de trasplante con la población general[1,15,22-25] y muy pocos han empleado un grupo de población sana para realizar las comparaciones. Esto es de importancia debido a que la población general no siempre tiene el mismo contexto social, económico y cultural de los receptores de trasplante renal; aún más, la población general no necesariamente es población sana.

En México, poco se ha estudiado la calidad de vida relacionada con la salud de los receptores de trasplante renal. En este sentido realizamos un estudio con el objetivo de establecer las modificaciones en la calidad de vida a los 6 y 12 meses del trasplante renal, y compararla con población sana y población general.

[a]Unidad de Trasplantes
[b]Departamento de Nefrología

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza
Distrito Federal, México

Comunicación con: Luis Enrique Alvarez-Rangel
Teléfonos: (55) 5782 1088 y (55) 5724 5900, extensión 23270
Correo electrónico: luis.enrique.alvarez.rangel@gmail.com

Resumen

Introducción: la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud es fundamental en las terapias de reemplazo renal. Realizamos un estudio para evaluar la modificación en la calidad de vida a los 6 y 12 meses del trasplante renal y compararla con población sana y población general.
Métodos: se realizó un estudio prospectivo en 278 receptores renales aplicando la encuesta SF-36 a los 0, 6 y 12 meses del trasplante. Los resultados fueron comparados con los obtenidos en población sana (donantes renales) y población general. Se empleó prueba *t* de student para realizar las comparaciones de medias. Una $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.
Resultados: la calidad de vida previa al trasplante fue inferior a la observada en población sana y población general ($p < 0.001$). A los 6 meses de trasplante se obtuvo mejoría significativa con respecto a la medición basal ($p < 0.001$) en los 8 dominios y las dos escalas compuestas, pero a los 12 meses no se observó un beneficio adicional. La calidad de vida de los receptores a los 12 meses de trasplante fue inferior solo en el concepto de salud general ($p = 0.035$) al compararse con la población sana. No obstante, fue superior a la población general en las escalas compuestas física y mental ($p = 0.013$ y $p = 0.001$ respectivamente).
Conclusiones: la calidad de vida relacionada con la salud mejora significativamente a los 6 y 12 meses del trasplante renal, logrando equipararse con población sana y población general.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo en la unidad de Trasplante Renal de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido entre el 1º de enero del 2007 y el 30 de junio del 2010. Fue empleado el instrumento genérico para medición de la calidad de vida relacionada con la salud (SF-36). El cuestionario fue aplicado a 3 grupos de pacientes: 1) receptores de trasplante renal, 2) población sana, y 3) población general. El grupo de receptores de trasplante renal incluyó a todos aquellos pacientes trasplantados en nuestro hospital durante el periodo de tiempo mencionado, el cuestionario les fue aplicado el día previo al trasplante renal (medición basal) y se repitió la medición a los 6 y 12 meses durante su seguimiento en la consulta externa. El grupo de pobla-

Cuadro I Características demográficas y clínicas basales de receptores, población sana y población general

	Receptores Renales *n* = 278 media ± DE	Población Sana *n* = 159 media ± DE	Población General *n* = 219 media ± DE
Edad	27.16 ± 08.94	40.20 ± 09.86*	29.77 ± 16.72
Peso	59.48 ± 11.43	64.18 ± 08.47*	----------
Talla	01.61 ± 00.09	01.59 ± 00.08	----------
Índice de Masa Corporal	22.72 ± 03.37	25.12 ± 02.42*	----------
	No. casos (%)	No. casos (%)	No. casos (%)
Género:			
Femenino	115 (41.4 %)	100 (62.9 %)*	129 (58.9 %)*
Masculino	163 (58.6 %)	59 (37.1 %)*	90 (41.1 %)*
Creatinina Sérica	12.27 ± 04.06	00.87 ± 00.17*	----------
Hemoglobina	10.05 ± 02.29	14.89 ± 01.47*	----------
Albúmina sérica	04.14 ± 00.44	04.35 ± 00.33*	

*$p < 0.05$ con respecto a los receptores

ción sana incluyó a los donantes renales que aceptaron participar durante el mismo periodo de tiempo; se tomó como población sana debido a que durante el protocolo de estudio para la donación se demostró ausencia de enfermedades crónicodegenerativas; teniendo la ventaja adicional de pertenecer al mismo contexto social, económico y cultural que los receptores ya que generalmente son familiares, esposos o amigos de ellos; se les aplicó el mismo cuestionario el día previo a la nefrectomía. El grupo de población general incluyó a personas ajenas a la institución, elegidas al azar, que se encontraban acompañando a pacientes en el área de consulta externa, se les aplicó el mismo cuestionario que a los donantes y receptores en una sola ocasión durante el periodo de estudio.

Las respuestas obtenidas mediante el instrumento genérico SF-36 fueron codificadas para la construcción de 8 conceptos o dominios de salud (función física [FF], rol físico [RF], dolor corporal [DC], salud general [SG], vitalidad [VT], función social [FS], rol emocional [RE] y salud mental [SM]) y dos escalas compuestas (componente de escala física [CEF] y componente de escala mental [CEM]). Los resultados se expresan en una escala de 0 (peor salud) a 100 (mejor salud).

Se realizaron comparaciones entre las encuestas realizadas a los receptores a los 0, 6 y 12 meses del trasplante renal. Posteriormente se realizaron comparaciones de los resultados obtenidos a los 6 y 12 meses en los receptores con los resultados obtenidos en población sana y en población general.

Los datos recabados fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 17. Los resultados se expresan como medias ± desviación estándar para variables escalares, y frecuencias simples con proporciones para variables categóricas. Las comparaciones de medias entre grupos se realizaron mediante prueba *t* de Student. Una $p < 0.05$ fue considerada significativa.

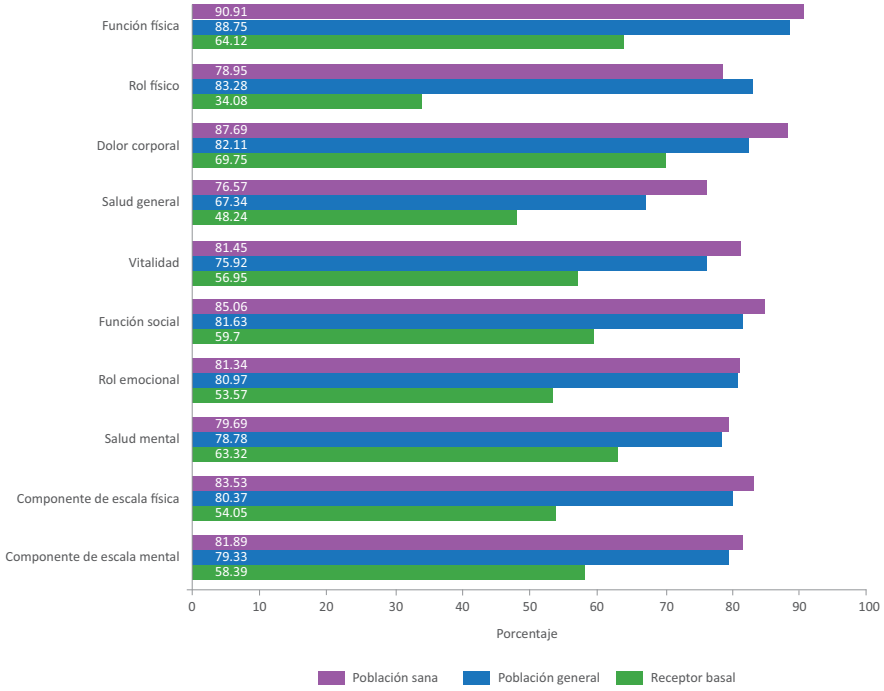


Figura 1 Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia de reemplazo renal con diálisis peritoneal y hemodiálisis: comparación con población sana (donantes renales) y población general

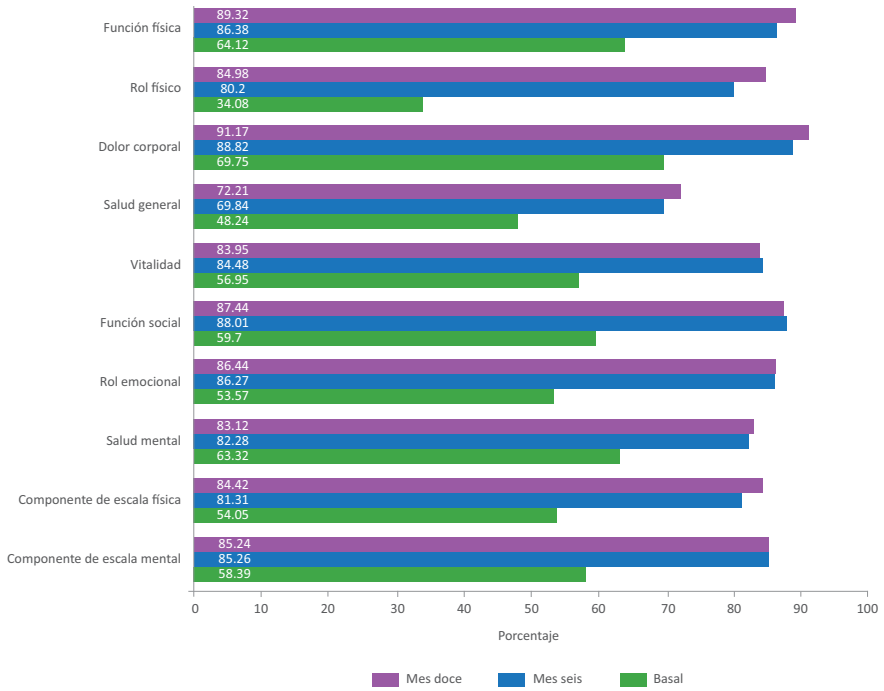


Figura 2 Modificación de la calidad de vida relacionada con la salud a los 6 y 12 meses del trasplante renal

El estudio fue aprobado por el comité de investigación de nuestro hospital y todos los pacientes fueron incluidos previa firma de consentimiento informado.

Resultados

Se realizó la medición basal de la calidad de vida relacionada con la salud a 278 receptores de trasplante renal (246 [88.5 %] de donante vivo, y 32 [11.5 %] de donante fallecido) con una edad media de 27.16 ± 8.94 años, 163 (58.6 %) de sexo masculino. Durante el seguimiento, 221 y 118 receptores completaron la encuesta SF-36 realizada a los 6 y 12 meses respectivamente. Para el grupo de población sana fueron incluidos 159 donantes renales y para el grupo de población general se incluyó a 219 personas que acompañaban a los pacientes durante su consulta. Las características demográficas y clínicas basales de los tres grupos pueden observarse en el cuadro I.

La encuesta SF-36 realizada el día previo al trasplante valora la calidad de vida en terapia con diálisis peritoneal o hemodiálisis. Los resultados de la encuesta basal fueron inferiores a los observados en población sana y población general ($p < 0.001$) en los 8 dominios y las dos escalas compuestas (figura 1).

En la figura 2 se observa cómo a los 6 meses de trasplante se obtuvo mejoría significativa con respecto a la medición basal ($p < 0.001$) en los 8 dominios y las dos escalas compuestas. No obstante, a los 12 meses no se documentó un beneficio adicional. Las diferencias entre las mediciones realizadas a los 6 y 12 meses del trasplante no fueron significativas en ninguno de los conceptos de salud o escalas compuestas (cuadro II). El grupo de población sana obtuvo mejor puntaje que la población general en los conceptos de dolor corporal ($p = 0.004$), salud general ($p < 0.001$) y vitalidad ($p = 0.002$).

Los resultados a los 6 meses de trasplante fueron inferiores a los del grupo de población sana en los

conceptos de función física y salud general ($p = 0.002$ y $p < 0.001$ respectivamente) pero fueron superiores en el concepto de vitalidad ($p = 0.041$) y en el componente de escala mental ($p = 0.032$). En contraste, los resultados obtenidos a los 6 meses por los receptores de trasplante fueron superiores a los obtenidos por población general en los conceptos de dolor corporal ($p < 0.001$), vitalidad ($p < 0.001$), función social ($p < 0.001$), rol emocional ($p = 0.040$), salud mental ($p = 0.033$) y el componente de escala mental ($p < 0.001$).

En la figura 3 se observa cómo la calidad de vida de los receptores a los 12 meses del trasplante fue inferior solo en el concepto de salud general ($p = 0.035$) al compararse con la población sana; en el resto de los conceptos de salud y escalas compuestas no se observaron diferencias significativas. Sin embargo, los resultados fueron superiores a la población general en las escalas compuestas física y mental ($p = 0.013$ y $p = 0.001$ respectivamente).

Discusión

El trasplante es considerado la terapia de reemplazo renal de elección en pacientes con insuficiencia renal crónica debido a que sus resultados son superiores a los obtenidos con diálisis peritoneal o hemodiálisis, tanto en términos de supervivencia del paciente como en calidad de vida.[26] En nuestro estudio, la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con insuficiencia renal crónica previa al trasplante resultó inferior en los ocho conceptos de salud y las dos escalas compuestas al compararse con población sana y población general. Estos resultados muestran el gran impacto que tiene la insuficiencia renal crónica sobre la calidad de vida, aun en los casos en los que los pacientes se encuentran en terapia con diálisis peritoneal o hemodiálisis.[1-16] Hallazgos similares han sido reportados por otros grupos.[1-5] Probablemente porque el aclaramiento de solutos no es el único determinante sobre la calidad de vida como lo demostró el estudio ADEMEX.[11] Múltiples factores impactan sobre la calidad de vida de los pacientes en terapias de reemplazo renal, entre ellos destacan: la edad, género, anemia, estado nutricional, comorbilidad, estado socioeconómico, desempleo y los efectos colaterales de los fármacos.[11,27,28]

La mejoría en la calidad de vida es significativa desde los primeros 6 meses del trasplante; no obstante, no se logra una mejoría adicional al año. Esto sugiere que el beneficio del trasplante renal sobre la calidad de vida se establece principalmente durante los primeros 6 meses y es similar a lo reportado por otros grupos.[22,25] Ponton *et al.* establecieron que la calidad de vida después del trasplante presenta oscilaciones durante el periodo comprendido entre los 7 y 36 meses. En los primeros tres, se da un fenómeno descrito por los pacientes como "volver a nacer", posteriormente,

Cuadro II Resultados de calidad de vida relacionada con la salud en receptores renales (0, 6 y 12 meses), población sana y población general.

Concepto	Receptor: Mes 0 (media ± de) *n* = 278	Receptor: Mes 6 (media ± de) *n* = 221	Receptor: Mes 12 (media ± de) *n* = 118	Población Sana (media ± de) *n* = 159	Población General (media ± de) *n* = 219
Función Física	64.12 ± 24.93*	86.38 ± 14.14	89.32 ± 11.60	90.91 ± 13.80&	88.75 ± 14.80
Rol Físico	34.08 ± 38.25*	80.20 ± 29.79	84.98 ± 28.12	78.95 ± 34.60	83.28 ± 28.35
Dolor corporal	69.75 ± 27.48*	88.82 ± 16.77	91.17 ± 13.48	87.69 ± 17.80	82.11 ± 19.82&$β
Salud General	48.24 ± 23.24*	69.84 ± 17.53	72.21 ± 18.52	76.57 ± 15.61&$	67.34 ± 20.07$β
Vitalidad	56.95 ± 25.77*	84.48 ± 14.86	83.95 ± 14.66	81.45 ± 13.79&	75.92 ± 19.94&$β
Función Social	59.70 ± 27.48*	88.01 ± 16.63	87.44 ± 16.61	85.06 ± 18.31	81.63 ± 19.58&$
Rol Emocional	53.57 ± 36.86*	86.27 ± 23.30	86.44 ± 26.23	81.34 ± 31.29	80.97 ± 30.26&
Salud Mental	63.32 ± 22.93*	82.28 ± 14.92	83.12 ± 14.17	79.69 ± 16.03	78.78 ± 19.10&$
Componente de Escala Física	54.05 ± 23.14*	81.31 ± 15.22	84.42 ± 12.88	83.53 ± 15.20	80.37 ± 16.50$
Componente de Escala Mental	58.39 ± 23.81*	85.26 ± 13.69	85.24 ± 13.68	81.89 ± 15.93&	79.33 ± 18.21&$

* $p < 0.05$ respecto a receptores a los 6 y 12 meses, población sana y población general
& $p < 0.05$ respecto a receptores a los 6
& $p < 0.05$ respecto a receptores a los 12 meses
β $p < 0.05$ respecto a población general

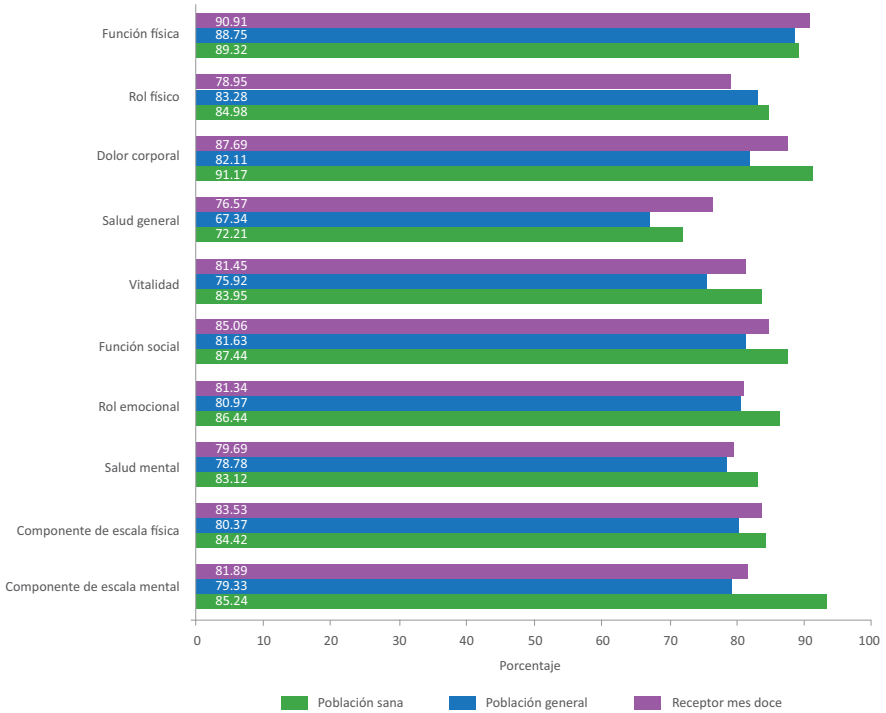


Figura 3 Comparación de la calidad de vida relacionada con la salud en receptores a los 12 meses de trasplante renal con la obtenida en población sana (donantes renales) y población general

la calidad de vida muestra una disminución hasta los 6 meses del trasplante y finalmente mejora para alcanzar la estabilidad al año.[29]

La mejoría en la calidad de vida de los receptores de trasplante renal fue tan significativa en nuestro estudio que resultó equiparable a la observada en población general en todos conceptos de salud, e incluso superior en las dos escalas compuestas. Nuestros resultados son parecidos a lo informado por otros autores.[16,21,22,25] Ogutmen *et al.* compararon 302 receptores de trasplante renal con 64 pacientes en hemodiálisis, 207 pacientes en diálisis peritoneal, y 278 sujetos normales. El trasplante fue la terapia de reemplazo renal con mejor calidad de vida y sus resultados no fueron diferentes de los obtenidos por el grupo de controles normales.[16] Aun en los estudios en los que los receptores no han alcanzado puntajes similares a los de la población general, el beneficio en la función física y mental es sobresaliente. Aasebo e*t al.* aplicaron el cuestionario SF-36 a 131 adultos jóvenes receptores de trasplante y lo compararon con los resultados de 2360 individuos de la población general. Aunque los receptores lograron un puntaje menor a la población general en siete de los ocho conceptos de salud y las dos escalas compuestas; reportaron una mayor participación en actividades culturales o deportivas, la mayoría se encontraban satisfechos con su trabajo y lograron educación universitaria en mayor proporción que la población general.[30]

En nuestra serie, los receptores a los 6 meses del trasplante obtuvieron resultados superiores a la población general en los conceptos de dolor corporal, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental y el componente de escala mental. Sin embargo, el grupo de población general también fue inferior a la población sana en los conceptos de dolor corporal, salud

general y vitalidad. Por esta razón, el empleo de la población general como grupo control puede ser incorrecto, debido a que no siempre tiene el mismo contexto social, económico y cultural de los receptores de trasplante renal; aún más, la población general no necesariamente es población sana. De tal forma que resulta necesaria la comparación con población que se conozca sana. Los donantes renales son pacientes que se presumen sanos debido a que han llevado un protocolo de estudio en el que no se ha demostrado alguna patología crónicodegenerativa, además tienen la ventaja adicional de compartir las mismas condiciones socioeconómicas del receptor debido a que generalmente tiene relación familiar o de amistad. Considerando las limitaciones mencionadas del grupo de población general, en nuestro estudio se incluyó para las comparaciones un grupo de población sana (donantes). Solo la percepción de salud general fue superior en el población sana al compararse con los receptores al año de trasplante, no hubo diferencias en el resto de conceptos de salud y las dos escalas compuestas.

La mejoría de la calidad de vida durante el primer año postrasplante es de importancia para el desenlace a largo plazo. Puntajes altos en la función física y mental a los 3 meses de trasplante predicen una mejor sobrevida de paciente e injerto a 10 años.[31] Molnar *et al.* demostraron que por cada 10 puntos de incremento en la escala compuesta física, disminuye 18 % el riesgo de mortalidad.[32] El deterioro en la función física incrementa el riesgo de mortalidad y falla del injerto a los 12 años de trasplante.[33] Entre las limitaciones del presente trabajo podemos incluir el empleo de un instrumento genérico para la evaluación de la calidad de vida. Sin embargo, a pesar de no ser específico para pacientes con insuficiencia renal crónica, nos permitió establecer comparaciones con población general y población sana. El cuestionario SF-36 ha sido utilizado y validado a nivel internacional tanto en población general, en trasplante renal y en enfermedad renal crónica. En México, ha sido empleado en estudios importantes realizados en pacientes con insuficiencia renal crónica como el ADEMEX.[11]

Conclusiones

La calidad de vida relacionada con la salud mejora significativamente a los 6 y 12 meses del trasplante renal, logrando equipararse a población sana y población general.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhonelidze I, Maagadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. Transplant Proc 2011;43:376-9.
2. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L, Roys E, Kiser M, Eisele G, Burrows-Hudson S, Messana JM, Levin N, Rajagopalan S, Port FK, Wolfe RA, Saran R. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study. Am J Kiney Dis 2005;45:658-66.
3. Valderrábano F, Jofre R, López-Gómez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis 2001;38:443-64.
4. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT. Quality of life in patients on chronic dialysis: self-assessment 3 months after the start of treatment. The Necosad Study Group. Am J Kidney Dis 1997;29:584-92.
5. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP Jr, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, Hull AR, Lowrie EG: The quality of life of patients with end stage renal disease. N Engl J Med 1985;312:553-9.
6. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30:473-83.
7. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) instrument. Quality Life Res 1991;3: 329-38.
8. Gentile S, Jouve E, Dussol B, Moal V, Berland Y, Sambuc R. Development and validation of a French patient-based health-related quality of life instrument in kidney transplant: the ReTransQoL. Health Qual Life Outcomes 2008;6:78.
9. Zuñiga MA, Carrillo-Jiménez GT, Fos PJ, et al: Evaluación del estado de salud con la Encuesta SF-36: Resultados preliminares en México. Salud Publica Mex 1999;41:110-8.
10. Durán-Arenas L, Gallegos-Carrillo K, Salinas-Escudero G, Martínez-Salgado H. Hacia una base normativa mexicana en la medición de calidad de vida relacionada con la salud, mediante el Formato Corto 36. Salud Pública Mex 2004;46:306-15.
11. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Guo A, Mujais S for the Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Health-related quality of life predicts outcomes but is not affected by peritoneal clearance: The ADEMEX trial. Kidney Int 2005;67:1093-104.
12. Cortés-Sanabria L, Paredes-Ceseña CA, Herrera-Llamas RM, Cruz-Bueno Y, Soto-Molina H, Pazarín L, Cortés M, Martínez-Ramírez HR. Comparison of cost-utility between automated peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Arch Med Res 2013;44:655-61.
13. Morales-Jaimes R, Salazar-Martínez E, Flores-Villegas FJ, Bochicchio-Riccardelli T, López-Caudana AE. The role of depression in the quality of life among patients undergoing renal substitutive therapy. Gac Med Mex 2008;144:91-8.
14. Sandoval-Jurado L, Ceballos-Martínez ZI, Navarrete-Novelo C, González-Hernández F, Hernández-Colín V. Quality of life in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007;45:105-9.
15. Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. Value Health 2008;11:733-41.
16 Ogutmen B, Yildirim A, Sever MS, Bozfakioglu S, Ataman R, Erek E, Cetin O, Emel A. Health-related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis, peritoneal dialysis, and normal controls. Transplant Proc 2006;38: 419-21.
17. Fujisawa M, Ichikawa Y, Yoshiya K, Isotani S, Higuchi A, Nagano S, Arakawa S, Hamami G, Matsumoto O, Kamidono S. Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey. Urology 2000;56:201-6.
18. Alvares J, Cesar CC, Acurcio Fde A, Andrade EI, Cherchiglia ML. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. Qual Life Res 2012;21:983-91.
19. Liem YS, Bosch JL, Arends LR, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG. Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. Value Health 2007; 10:390-7.
20. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. Am J Transplant 2011;11: 2093-109.
21. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Badía X, Alvarez-Ude F, Díaz-Corte C, Naves M, Navascúes RA, Ureña A, Alvarez-Grande J. Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. Clin Transplant 2000;14:199-207.
22. Costa-Requena G, Cantarell-Aixendri MC, Rodriguez-Urrutia A, Seron-Micas D. Health related quality of life and kidney transplantation: a comparison with population values at 6 months post-transplant. Med Clin 2014;142:393-6.
23. Neipp M, Karavul B, Jackobs S, Meyer zu Vilsendorf A, Richter N, Becker T, Schwarz A, Klempnauer J. Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. Transplantation 2006;81:1640-4.
24. Tsuji-Hayashi Y, Fukuhara S, Green J, Takai I, Shinzato T, Uchida K, Oshima S, Yamazaki C, Maeda K. Health-related quality of life among renal-transplant recipients in Japan. Transplantation 1999;68:1331-5.
25. Ortega T, Deulofeu R, Salamero P, Roman A, Masnou N, Rubio S, Garcia O, Casanovas T, Cofán F, Twose J, Ortega F; Y Red Temática de Investigatión en Trasplante. Health-related Quality of Life before and after a solid organ transplantation (kidney, liver, and lung) of four Catalonia hospitals. Transplant Proc 2009;41:2265-7.
26. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. Am J Transplant 2011;11:2093-109.
27. Dukes JL, Seelam S, Lentine KL, Schnitzler MA, Neri L. Health-related quality of life in kidney transplant patients with diabetes. Clin Transplant 2013;27:E554-62.
28. Gentile S, Beauger D, Speyer E, Jouve E, Dussol B, Jacquelinet C, Briançon S. Factors associated with health-related quality of life in renal transplant recipients: results of a national survey in France. Health Qual Life Outcomes 2013;11:88.
29. Ponton P, Rupolo GP, Marchini F, Feltrin A, Perin N, Mazzoldi MA, Giacon B, Baldan N, Rigotti P. Quality-of-life Change After Kidney Transplantation. Transplant Proc 2001;33:1887-9.
30. Aasebo W, Homb-Vesteraas NA, Hartmann A, Stavem K. Life situation and quality of life in young adult kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2009;24: 304–08.
31. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, Roland R, Groothoff JW, Majernikova M, van Dijk JP. Health-related quality of life 3 months after kidney transplantation as a predictor of survival over 10 years: a longitudinal study. Transplantation 2014 Jun 15;97:1139-45.
32. Molnar-Varga M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Kelemen A, Becze A, Laszlo G, Szentkiralyi A, Czira ME, Mucsi I, Novak M. Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis 2011;58:444-52.
33. Griva K, Davenport A, Newman SP. Health-related quality of life and long-term survival and graft failure in kidney transplantation: a 12-year follow-up study. Transplantation 2013;95:740-9.

Efecto de pravastatina más ezetimibe en el grosor intima-media carotídea en pacientes con lupus eritematoso

Olga Lidia Vera-Lastra,[a] Arturo Olvera-Acevedo,[a] Claudia Hernández,[b] Gabriela Medina,[c] Ana Laura Carrillo-González,[d] Ulises Ángeles-Garay,[e] Ana Lilia Peralta-Amaro,[a] Luis Jara[f]

Effect of pravastatine plus ezetimibe on carotid intima media thickness in patients with lupus erythematosus

Introduction: Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have accelerated atherosclerosis that can be assessed by the carotid intima media thickness (CIMT) measurement. A prompt hypolipidemic treatment should be a part of the integral management. The aim of this study is to determine the effect of therapy with pravastatin plus ezetimibe on the CIMT in SLE patients.
Methods: Longitudinal, prospective, quasi-experimental trial. Out of 60 SLE patients in whom a carotid ultrasound was performed, we chose 22 with a CIMT > 0.7 mm who were administered pravastatin plus ezetimibe during 6 months with determination of CIMT at the end of the study. We performed the following tests: total cholesterol (TC), HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, tryglicerides, C-reactive protein (CRP), liver function, muscle enzimes and glucose, basal and at the end of treatment. Statistical analysis: descriptive statistics and Wilcoxon test were used.
Results: There were 22 women with an age of 42 ± 6.3 years, average disease evolution 7.5 ± 6.6 years, of whom, 18 concluded the study. Right basal CIMT was 0.829 ± 0.1448 vs. final 0.688 ± 0.1453, $p < 0.003$; left CIMT was 0.820 ± 0.1312 vs. 0.724 ± 0.1348, $p < 0.004$. TC 208 mg/dl vs 168 mg/dl, LDL-C 125 mg/dl vs. 72 mg/dl, $p = 0.0004$. CRP 3.12 vs. 2.25 $p = 0.004$. In 2 cases there were gastrointestinal, skin and muscle adverse effects.
Conclusions: Treatment with pravastatin plus ezetimibe decreases the CIMT with improvement in the concentration of total cholesterol, LDL-C and CRP levels with good toleration.

Keywords	Palabras clave
Atherosclerosis	Ateroesclerosis
Systemic Lupus Erythematosus	Lupus eritematoso sistémico
Intima media thickness	Grosor íntima-media carotídea
Pravastatin	Pravastatina
Ezetimibe	Ezetimibe

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial con componente autoinmune que afecta el sistema arterial y es el sustrato histopatológico en la enfermedad cardiovascular (ECV).[1] El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune que cursa con un patrón de mortalidad bimodal, en las fases tempranas los pacientes fallecen por actividad e infecciones, y en la tardía por aterosclerosis acelerada (AA).[2,3] En el LES, la morbimortalidad cardiovasculares ha aumentado[4] y las mujeres en el grupo de 35 a 44 años tienen 50 veces más riesgo de infarto al miocardio.[5] El aumento de la AA en las pacientes con LES es multifactorial, por inflamación crónica, uso crónico de corticoesteroides, inmunomoduladores que ocasionan falla ovárica prematura y pérdida de la protección estrogénica, autoanticuerpos, diabetes mellitus, hipertensión arterial y disfunción endotelial, entre otras.[6-9]

En los pacientes con LES se ha demostrado un aumento del grosor íntima-media carotídea (IMC) siendo una medida de ateroesclerosis temprana y generalizada, que se puede determinar mediante ultrasonido carotídeo.[10-12] Se ha reportado alta prevalencia de placas en arterias carótidas de pacientes con LES;[13] así como engrosamiento de la IMC en el 32 % de pacientes con LES asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular.[14] Los pacientes con más de 1 mm del grosor de la IMC tiene un incremento en el riesgo CV de 2.14 veces.[15] Las estatinas disminuyen el riego CV y tiene un efecto pleiotrópico.[16, 17] El ezetimibe es un fármaco hipolipemiante que actúa sobre la proteína de Niemann-Pick C1-like (NPC1L1) con inhibición de la vía exógena de síntesis de colesterol.[18,19] La coadministración de estatinas y ezetimibe produce una disminución de LDL-C, del colesterol total y apolipoproteínas B, con un incremento del colesterol HDL, así como reducciones de marcadores inflamatorios

[a]Departamento de Medicina Interna
[b]Departamento de Radiodiagnóstico
[c]Unidad de Epidemiologia Clínica
[d]Departamento de Admisión Continua
[e]División de Epidemiología
[f]Dirección de Investigación y Educación en Salud

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social

[a,c,f]Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México

Distrito Federal, México

Comunicación con: Olga Lidia Vera-Lastra
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23161
Correo electrónico: olgavera62@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) cursan con ateroesclerosis acelerada que puede ser evaluada mediante el grosor íntima-media carotídea (IMC). El uso de hipolipemiantes debe ser parte de su tratamiento. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la terapia con pravastatina más ezetimibe en el grosor IMC en pacientes con LES.
Métodos: estudio prospectivo, longitudinal, cuasi-experimental. De 60 paciente con LES a quienes se le realizó ultrasonido carotídeo, de los cuales se eligieron a 22 con grosor IMC > 0.7 mm y se les administró pravastatina más ezetimibe durante seis meses y posteriormente se determinó el grosor IMC. Se les determinó colesterol total (CT), colesterol HDL (c-HDL), colesterol LDL (c-LDL), triglicéridos, proteína C-reactiva (PCR), pruebas de funcionamiento hepático, enzimas musculares y glucosa basales y posterior al tratamiento. Análisis estadístico: estadística descriptiva y prueba de Wilcoxon.
Resultados: se incluyeron 22 mujeres con edad 42 ± 6.3 años y evolución promedio 7.5± 6.6 años, de las cuales concluyeron el estudio 18 pacientes. El grosor IMC derecha basal fue de 0.829 ± 0.1448 frente a final 0.688 ± 0.1453, $p < 0.003$; el izquierdo 0.820±0.1312 frente a 0.724±0.1348, $p < 0.004$. El CT 208 mg/dl frente a 168 mg/dl, y el c-LDL 125 mg/dl frente a 72 mg/dl, $p = 0.0004$. Niveles de PCR 3.12 frente a 2.25 $p = 0.004$.
Conclusiones: el tratamiento con pravastatina más ezetimibe disminuye el grosor IMC con mejoría en las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y niveles de PCR, así como buena tolerancia.

en contraste con la monoterapia con otras estatinas. Aunado a ello, la terapia combinada no presenta incremento en los eventos adversos.[20-22]

El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de la terapia con pravastatina más ezetimibe en el engrosamiento de la IMC en pacientes con LES.

Métodos

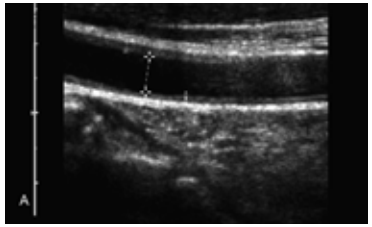
A 60 pacientes con LES, de acuerdo con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, mayores de 18 años y menores de 40 años, que dieran su autorización por escrito, se les realizó un estudio trasversal que consistió en determinar el grosor de la IMC mediante US Doppler carotídeo con equipo Siemens Elegra, transductor 7.5 MHz multifrecuencial, lineal, con Doppler poder realizado por el mismo médico radiólogo. Se tomó como significativo un grosor IMC > 0.7 mm. Se excluyeron a pacientes con otras enfermedades reumáticas autoinmunes como síndrome antifosfolípidos, vasculitis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de sobreposición, esclerosis sistémica y artritis reumatoide. El cambio en el grosor IMC fue determinado como un cambio mayor a 0.1 mm, comparando los resultados previos y posteriores al tratamiento. A todos los pacientes con un grosor IMC > 0.7 mm, con o sin placa, se les invitó a participar en la siguiente fase que consistió en la administración de pravastatina 40 mg/día por la noche más ezetimibe 10 mg/día durante 6 meses. Previo a la administración de medicamentos se les realizó interrogatorio para investigar datos de uso de medicamentos inhibidores de la hidroxi-metil Coenzima A reductasa (HMGCoA-reductasa), fibratos, hipoglucemiantes, antihipertensivos y tiempo de duración de su administración.

Posteriormente se llevó a cabo la medición sérica en ayuno de concentraciones de transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámico oxalacética (TGO), albúmina, bilirrubinas, creatinina, colesterol total (CT), colesterol-LDL (c-LDL), c-HDL, triglicéridos y proteína C reactiva con muestras basales, esto, cada 2 meses durante los 6 meses del tratamiento. Se administró la terapia combinada de pravastatina más ezetimibe durante seis meses. Se

Cuadro I Grosor íntima-media carotídeo en pacientes con lupus eritematos sistémico basal y posterior a tratamiento con pravastatina más ezetimibe

	Grosor IMC derecha Inicial	Grosor IMC derecha Final	Grosor IMC izquierda Inicial	Grosor IMC izquierda Final
Pacientes con LES *n* =	22	18	22	18
Promedio ± desviación estándar	0.829 ± 0.1448*	0.688 ± 0.1453*	0.820 ± 0.1312**	0.724 ± 0.1348**

* Valor de $p = 0.003$.
** .004



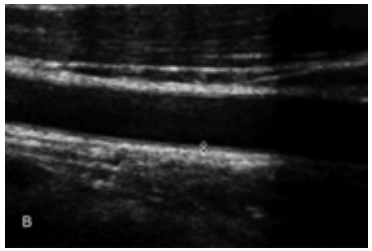


Figura 1 A) Ultrasonido escala de gris arteria carótida común derecha muestra un engrosamiento íntima media de 0.9 mm en paciente con Lupus eritematoso sistémico al inicio del tratamiento. B, C) Estudio de control después de tratamiento donde muestra el ultrasonido longitudinal y transversal íntima media de 0.7 mm.

aplicó un cuestionario en búsqueda de las principales manifestaciones sugestivas de efectos adversos de los fármacos, en especial de daño hepático y muscular.[21-23] En caso de presencia de datos sugestivos de daño hepático con elevación de más de 1.5 veces el valor superior de referencia de transaminasas o hiperbilirrubinemia mayor a 3 mg/dl, así como datos sugestivos de miopatía con elevación de CPK se suspendió la intervención terapéutica.

Después de 6 meses de tratamiento con pravastatina más ezetimibe, se realizó el segundo US Doppler para la determinación del grosor IMC pos tratamiento. El cambio en el grosor IMC se determinó como un cambio mayor a 0.1 mm, comparando los resultados previos. El estudio fue realizado por el mismo médico radiólogo, el cual revisó 10 estudios al azar para medición del grosor de la IMC obteniendo un coeficiente intraobservador de 0.7.

Para vigilar la adherencia terapéutica, cada mes se solicitó a los pacientes la caja vacía de medicamentos, previa al resurtimiento de los mismos.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva y medidas de tendencia central para los datos demográficos. Para la comparación de cifras del perfil lipídico, PCR y del grosor IMC por ultrasonido se empleó la prueba de Wilcoxon. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 12 para Windows.

Resultados

De 60 pacientes del sexo femenino con edad de 42 ± 6.3 años y evolución promedio de la enfermedad de 7.5 ± 6.6 años que participaron en la primera fase del estudio, se encontró que 28 de ellos tenían un grosor IMC mayor o igual a 0.7 mm. De estos pacientes, solo 22 aceptaron continuar en el protocolo, y terminaron el tratamiento 18. De los 4 paciente que no terminaron el estudio 2 se perdieron y 2 presentaron efectos adversos (uno tuvo rash cutáneo, dolor abdominal y debilidad muscular, y el otro náusea y dolor abdominal), por lo que se les suspendió el tratamiento. En el cuadro I se observan los datos del grosor IMC basales y finales, observándose una disminución estadísticamente significativa del grosor IMC.

La figura 1 muestra el grosor IMC basal y después del tratamiento. Solamente 3 pacientes presentaron placas ateroscleróticas, 2 de ellas con un tiempo de evolución del LES de menos de 3 años. Los niveles de colesterol total inicial fue de 208 mg/dl y final de 168 mg/dl, con colesterol LDL de 125 mg/dl y 72 mg/dl respectivamente (p = 0.0004). Asimismo, los niveles de PCR presentaron reducción en su determinación, con valores iniciales en promedio de 3.12 y finales de 2.25, existiendo diferencia estadísticamente significativa (p = 0.004) (cuadro II). Los niveles de glucosa y triglicéridos presentaron elevaciones de 87 mg/dl a 92 mg/dl en la primera, y de 120 a 130 mg/dl para los triglicéridos, sin presentar significancia estadística. (p = 0.2 y p = 0.7 respectivamente). En el cuadro III se muestran las resultados de la PCR antes y después del tratamiento.

Cuadro II Valores de lípidos en pacientes con lupus eritematoso sistémico basales y después del tratamiento con pravastatina más ezetimibe (N = 18)

	Colesterol Inicial	Colesterol Final	C-HDL Inicial	C-HDL Final	C-LDL Inicial	C-LDL Final	Triglicéridos Inicial	Triglicéridos Final
n	22	18	22	18	22	18	22	18
Promedio ± Desviación estándar	204.12 ± 59.607	150.59 ± 43.566	49.7 ± 17.036	48.9 ± 12.552	127.76 ± 45.008	73.71 ± 28.193	132.35 ± 57.737	137.29 ± 77.64
p	0 .001		0.897		0.000		0.758	

Discusión

En el estudio encontramos, posterior a la terapia combinada con pravastatina más ezetimibe, una disminución significativa del grosor de la IMC, así como mejoría en las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y niveles de PCR. Varios estudios han reportado diferentes hallazgos con respecto a aterosclerosis subclínica, manifestada por el engrosamiento de la IMC y lesiones ateroscleróticas definitivas, es decir, presencia de placas de ateroma en enfermedades del tejido conectivo, incluyendo un metaanálisis.[23] Sin embargo, son pocos los ensayos clínicos relacionados a la administración de estatinas para el tratamiento de la aterosclerosis en estos pacientes. En un estudio en el que se evaluó el efecto de la rosuvastatina en biomarcadores vasculares y aterosclerosis en pacientes con LES, se encontró una disminución significativa de los niveles de PCR de alta sensibilidad y el grosor de la IMC después de 2 años de tratamiento.[24] En nuestro estudio encontramos una disminución significativa de la PCR; sin embargo, no se pudo efectuar la medición de PCR de alta sensibilidad y otros biomarcadores vasculares.

Existen estudios con resultados controversiales con respecto al uso de estatinas en pacientes con LES y aterosclerosis. En un estudio en 200 pacientes con LES a los que se les prescribió atorvastatina en dosis de 40 mg diarios con realización de tomografía helicoidal para determinación de calcio en las arterias coronarias y Doppler carotídeo para el grosor de la IMC, basales y a los dos años de seguimiento con medición de marcadores de inflamación o de activación endotelial celular, no se encontró reducción en la aterosclerosis subclínica.[25] En un estudio reciente en pacientes con LES que recibieron tratamiento a base de fluvastatina 20 mg/día por espacio de un mes, se redujeron los niveles de lípidos, el estrés oxidativo y la inflamación vascular, procesos que participan en la patofisiología de la aterotrombosis en pacientes con LES.[26]

Al momento no existen estudios respecto a la terapia combinada para la aterosclerosis en pacientes con LES; sin embargo, este tipo de terapias se han empleado con éxito en pacientes con alto riesgo cardiovascular. En este sentido, Barbosa *et al.*[27] reportaron que sujetos con niveles elevados de PCR con alto riesgo cardiovascular que recibieron tratamiento con atorvastatina, ezetimibe o la combinación de ambos, tuvieron una mayor reducción de la inflamación con la combinación de fármacos.

El Colegio Americano de Cardiología y la asociación Americana del Corazón han recomendado el inicio de terapia con estatinas en pacientes con riesgo cardiovascular, convirtiéndose esta terapia en la piedra angular del tratamiento hipolipemiante por más de un cuarto de siglo. Los resultados de estudios de terapia combinada con hipolipemiantes son controvertidos, se han realizado en poblaciones con riesgo cardiovascular diverso, tales como pacientes con hipercolesterolemia familiar. En un estudio se empleó la combinación de simvastatina más ezetimibe, siendo bien tolerados y encontrando una mayor reducción del C-LDL comparado con la simvastatina sola en adolescentes con hipercolesterolemia familiar.[28]

Sin embargo, otros estudios con terapia combinada no reportaron cambios significativos en el grosor de la IMC de la terapia con ezetimibe y simvastatina, a pesar de la disminución de los niveles de C-LDL y PCR.[29] En el presente trabajo, se logró documentar el efecto del tratamiento mediante el efecto pleiotrópico de las estatinas y la disminución intensiva del colesterol LDL en combinación con el efecto de la inhibición de la vía de síntesis exógena con ezetimibe con efecto favorable sobre el grosor de la IMC.

Cuadro III Proteína C reactiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico basal y posterior al tratamiento con pravastatina más ezetimibe

	PCR Inicial 22	PCR Final 18
Promedio ± desviación estándar	4.4453 ± 2.16129	2.4588 ± 1.90402
p	- 0.004	

Constituyen limitaciones de nuestro estudio el escaso tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento.

Conclusiones

El tratamiento con pravastatina más ezetimibe disminuye el grosor de la IMC con mejoría en las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y niveles de PCR.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Ross R. Atherosclerosis an inflamatroy disease. N Engl J Med 1999,340:115-26.
2. Nikpour M, Urowitz M, Galdman D. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin N Am 2005,31:329-354.
3. Urowitz M, Bookman A, Koehler B, Gordon D, Smythe H, Ogryzlo M. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J of Med 1976; 60(2):221-5
4. Asanuma Y, Oeser A, Shintani A, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003;349:2407-15.
5. Manzi S, Meilan E, Raire J, Conte C, Medsger T, Jansen-Mc Williams L. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus- comparison with the Framingham study. Am J Epidemiol 1997;145(5): 408-15.
6. Leuven SI, Kastelein JJP, D´Cruz DP, Hughes GR, Stroes ES. Atherogenesis in rheumatology. Lupus 2006;15:117-121.
7. Roman M, Shanker B, Davis A, Lockshin M, Samaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003; 349:2399-406.
8. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panatris C, du Berger R. et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for eccelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001;44:2331-7.
9. Frieri, M. Accelerated aterosclerosis in systemic lupus erithematosus: role of proinflamatory cytokines and therapeutic approaches. Curr Allergy Asthma Rep. 2012;12(1):25-32
10. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrell K, Fitzgerald S, Rairie J, Tracy R. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rehum 1999;42:51-60.
11. Sutton K, Wolfson S, Thompson T, Kelsey S. Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. Stroke 1992;23:215-20.
12. Grobbee D, Bots M. Carotid intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J Intern Med 1994;236:567-73.
13. Vlachoyiannopoulos P, Kanellopoulos P, Ioannidis J, Tektonidou M, Mastorakou I, Moutsopoulos H. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. Rheumatology 2003; 42(5):645-51.
14. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt J, Tracy R, Kuller L, et al. Comparison of Risk Factors for Vascular Disease in the Carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2004;50(5):151-9.
15. Salonen J, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arteriosclerosis and Thrombosis 1991;11:1245-49
16. Riboldi P, Gerosa M, Moroni PL. Statins and autoinmune diseases. Lupus 2005;14:765-68.
17. Wierzbicki AS. Lipid-lowering drugs in lupus: an unexplored therapeutic intervention. Lupus 2001;10: 233-36.
18. Kastelein J, Sager P, Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: Design and rationale of ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression (ENHANCE) trial. Am Heart J 2005;149:234-9
19. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas A, Paolini J, Bergman A, Alton K. Ezetimibe. A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet 2005;44:467-94
20. Ballantyne C, Blazing M, King T, Brady W, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2004;93:1487-94.
21. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip M, Kastelein JJ, Stalenhoef A. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, doble-blind trial. Lancet 2001;357:577-81
22. Gagné C, Bays H, Weiss S, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002; 90:1084-91
23. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ.Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(5):1014-26.
24. Mok CC, Wong CK, To CH, Lai JP, Lam CS Effects of rosuvastatin on vascular biomarkers and carotid atherosclerosis in lupus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(6):875-83.
25. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). Ann Rheum Dis. 2011;70(5):760-5.
26. Ruiz-Limon P, Barbarroja N, Perez-Sanchez C, Aguirre MA, Bertolaccini ML, Khamashta MA, Rodriguez-Ariza A, Almadén Y, Segui P, Khraiwesh H, Gonzalez-Reyes JA, Villalba JM, Collantes-Estevez E, Cuadrado MJ, Lopez-Pedrera C. Atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: effects of in vivo statin treatment. Ann Rheum Dis. 2014 Mar 21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204351. [Epub ahead of print]
27. Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, França CN, Santana JM, Izar MC.Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. Life Sci. 2013;92(14-16):845-51.
28. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip, Gagné C, Shi G, Veltri E, Avis HJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2008;52(17):1421-9.
29. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008;358(14): 1431-43.

Manejo invasivo de la neuralgia del trigémino. Experiencia de 8 años

Miguel Sandoval-Balanzario,[a] Leonardo Álvarez-Vázquez,[a] Jorge Arturo Santos-Franco[a]

Invasive management of trigeminal neuralgia. 8 years experience

Introduction: Trigeminal neuralgia (TN) is characterized by stereotyped repetitive, unilateral pain, referred as an electric shock, triggered by the stimulation of the rami of the trigeminy nerve. It presents more frequently in women. The aim is to know the efficacy of surgical treatment of TN against pain by means of microvascular decompressive technics (MDT) and balloon percutaneous microcompression (BPM).
Methods: A retrospective study was performed from January 2005 to January 2013, including 73 patients treated for TN. Sixty patients from group 1 (82 %) were treated with MDT, and 13 from group 2 with BPM. We evaluated the presence of pain in patients during the immediate postoperative period, and at 1, 3 and 5 years.
Results: 55 female patients and 18 male patients were included. The mean age of presentation for TN was 55 years. In group 1 there was pain remission in the immediate postoperative period in 95 % of the cases, in 92 % at one year, 91 % at 3 years and 88 % at 5 years; in group 2 in 85 %, 84 %, 84 % and 70 %, respectively. There were no lethal complications in 6.5 % in group 1 and in 28 % in group 2.
Conclusions. The two therapeutic procedures reduced pain of TN in a long term in most patients. Our results show high and perdurable resolution of the pain with negligible morbimortality.

Keywords	Palabras clave
Trigeminal neuralgia	Neuralgia del trigémino
Trigeminal	Trigémino
Microvascular decompression	Descompresión microvascular

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

La neuralgia del trigémino (NT), también conocida como *tic douloureux*, es un dolor estereotipado, repetitivo, paroxístico y lancinante. Se puede percibir en una o más divisiones del nervio trigémino, suele ser breve, con ráfagas repetitivas cada pocos segundos, y puede ser provocada por actividades de expresión oral, la deglución, tocarse la cara o cepillarse los dientes; como resultado, las actividades de higiene e incluso alimenticias a menudo se evitan.[1,2] El dolor es casi siempre unilateral, y en pocos casos es bilateral. Se han descrito dos tipos de dolor:

- NT tipo 1: agudo, como descarga eléctrica, dolor episódico de varios segundos, con intervalos libres de dolor entre los ataques, y
- NT tipo 2: punzante, ardoroso, palpitante y de presentación constante.

La incidencia de NT es referida en la literatura internacional de 4 a 5 casos por 100 000 habitantes, con una edad media de presentación de 50 años.[1,2] Menos del 15 % de los pacientes son menores de 50 años, mientras que la población pediátrica raramente se ve afectada, siendo menos de 1.5 % de los casos.[3]

El lado derecho se afecta más que el lado izquierdo, en una proporción de 3:2, respectivamente. Suele predominar en mujeres con una relación de 2:1.[4]

Métodos

Se hizo un estudio retrospectivo de casos de NT tratados entre enero de 2005 y enero de 2013 en el Servicio de Neurocirugía del Centro Médico Nacional La Raza. Se recolectaron los datos clínicos, de imagen y videos quirúrgicos de cada uno de los pacientes. Se excluyeron todos los pacientes con NT secundaria. Los procedimientos utilizados fueron la descompresión microvascular (DMV), y la microcompresión percutánea con balón (MPB). Esta última se usó en pacientes que rehusaron cirugía, que tenían con patología concomitante grave y en mayores de 70 años. Se hizo seguimiento clínico de los pacientes a 1, 3 y 5 años.

Breve descripción de técnicas:

- Descompresión microvascular (DMV) (figura1): Utilizamos la craniectomía asterional, que consiste en colocar al paciente en decúbito tres/cuartos prono o en decúbito dorsal, con un bulto bajo el hombro ipsilateral al sitio del dolor y la cabeza rotada hacia el lado contrario, con fijación esquelética. La incisión es paramediana, que pasa sobre el asterion, para luego hacer una craniectomía circular, de aproximadamente 2.5 cm × 2.5 cm, con límites rostral al seno sigmoideo y dorsal al seno transverso. Luego de la abertura de la duramadre, se procede a la depleción microquirúrgica de la cisterna pontocerebelosa, siempre bajo visión microscópica, se debe localizar el V nervio craneal, se visualiza su trayectoria y se libera de las bridas aracnoideas, además de identificar sus relaciones con los vasos vecinos. Debemos tener presente que la manipulación del nervio, por más delicada que esta sea, puede llevar a cambios autonómicos importantes, tales como bradicardia e incluso asistolia. El hallazgo más frecuente es un rizo caudal de la arteria cerebelosa superior comprimiendo al nervio, entonces se deben interponer delicadamente fibras humedecidas de teflón. En los casos sin compresión neurovascular, o esta es mínima o poco evidente, tenemos la posibilidad a realizar una neuropraxia, que consiste en una compresión gentil del nervio.[5-9]
- Microcompresión percutánea con balón (MPB) (figura 2): Se realiza en quirófano bajo anestesia general. Se coloca al paciente en decúbito dorsal con la cabeza extendida. Se introduce un trocar No. 14 con mandril hacia el foramen oval, bajo visión fluoroscópica y con toma de Rx con proyección lateral, de Cadwell y de Waters para confirmar la situación precisa. Se retira el mandril, en ocasiones se obtiene líquido cefalorraquídeo (LCR), cosa que no es recomendada, e inmediatamente se introduce un catéter de Fogarty No. 4 con su estilete, denotando cierta resistencia, se retira el estilete y mediante el uso de una jeringa se instila medio de contraste, insuflando progresivamente el balón hasta su capacidad máxima. En este paso se deben realizar nuevas tomas radiográficas donde se apreciará una morfología típica a manera de «pera». Se mantiene la compresión durante un minuto, luego se desufla el balón y se insufla nuevamente. Se retira el catéter desinflado, y posteriormente el trocar. Una vez terminado el procedimiento, se debe comprimir la zona de punción durante varios minutos para evitar hematomas. El paciente debe permanecer en vigilancia por lo menos durante 24 horas.[10-12]

[a]Servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Distrito Federal, México.

Comunicación con: Leonardo Álvarez-Vázquez
Teléfono: (55) 5724 5900; extensión 23204
Correo electrónico: lejamajm_729@hotmail.com

Resumen

Introducción: la neuralgia del trigémino (NT) se caracteriza por un dolor estereotipado, repetitivo, unilateral referido como eléctrico, desencadenado por la estimulación de ramas del nervio trigémino. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, 2:1 con respecto a sexo masculino. El objetivo fue conocer la eficacia del tratamiento quirúrgico de NT contra el dolor mediante las técnicas de descompresión microvascular (DMV) y microcompresión percutánea con balón (MPB).
Métodos: estudio retrospectivo, en el periodo entre enero de 2005 y enero de 2013, de 73 pacientes tratados por NT. Los 60 pacientes del grupo 1 fueron tratados con DMV, y los 13 del grupo 2 con MPB. Se evaluó la presencia de dolor de los pacientes en el postoperatorio inmediato y a 1, 3 y 5 años.
Resultados: se incluyeron 55 pacientes del sexo femenino y 18 hombres. La edad media de presentación de NT fue a los 55 años de edad. En el grupo 1 hubo remisión del dolor en el postoperatorio inmediato en 95 % de los casos, en 92 % al primer año, 91 % a los 3 años y 88 % a los 5 años y en el grupo 2: 85 %, 84 %, 84% y 70 % respectivamente.
Conclusiones: los dos procedimientos terapéuticos redujeron el dolor de NT a largo plazo en la mayoría de los pacientes. Nuestros resultados muestran resolución alta y perdurable del dolor con escasa morbimortalidad.

Resultados

Se incluyeron 73 pacientes, 55 casos (75 %) correspondían a sexo femenino y 18 casos al sexo masculino. La edad media fue de 55 años, con un rango de 23 a 80 años. Se dividieron los pacientes en dos grupos: grupo 1 a los que se les practicó DMV, y grupo 2 los tratados con MPB.

Grupo 1: Se realizó DMV en 60 pacientes (82 %) (cuadro I). En el postoperatorio inmediato todos los pacientes presentaron mejoría; con remisión de dolor en 57 pacientes (95 %), mientras que el dolor disminuyó ostensiblemente en 3 pacientes (5 %). Al seguimiento en un año de los 60 casos, 55 (92 %) continuaron sin dolor, mientras que 5 casos (8 %) obtuvieron mejoría parcial del dolor, y fueron tratados con fármacos antineuríticos (FAN). Cinco pacientes se perdieron del seguimiento a los 3 años; 50 de 55 pacientes (91 %) permanecieron sin dolor y 5 (9 %) reiniciaron manejo con FAN. Se logró el seguimiento a 5 años en 40 pacientes, de los cuales 35 (88 %) permanecieron sin dolor y 5 (12 %) recibieron FAN. En el periodo de seguimiento se intervinieron nuevamente 5 pacientes: 3 con NT tipo 1, y 2 con NT tipo 2. Hubo remisión del dolor en los 3 pacientes con NT tipo 1, y en los pacientes con NT tipo 2 hubo mejoría parcial del dolor y continuaron tratamiento con FAN.

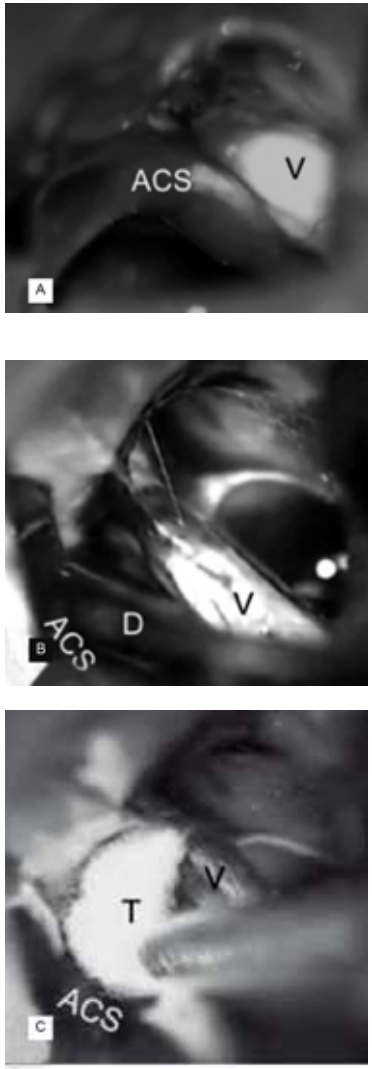


Figura 1. Imagen microquirúrgica de la DMV. A: Se aprecia al nervio trigémino (V) que es contactado y desplazado por la arteria cerebelosa superior (ACS). B: Mediante el uso de un microdisector (D) se separa la arteria del nervio, siendo evidente que el trigémino corrige su dirección. C: Momento en que se coloca un fragmento de teflón entre la arteria y el nervio.

Grupo 2: Se realizó MPB en 13 pacientes, 7 mujeres (54 %) y 6 hombres (cuadro II). La presencia de neuropatía y cardiopatía contraindicaron el procedimiento quirúrgico. La edad promedio fue de 73 años. Hubo remisión inmediata del dolor en 11 pacientes (85 %), mientras que el dolor disminuyó en 2 pacientes (15 %). El seguimiento a un año en 12/13 pacientes iniciales, de los cuales 10 (84 %) persistieron sin dolor, y 2 tuvieron mejoría parcial. Doce pacientes tuvieron seguimiento a 3 años, 10 de ellos (84 %) continuaron sin dolor, y los otros 2 reiniciaron tratamiento con FAN. En 10 pacientes (77 %) se hizo seguimiento a 5 años, 7 de ellos permanecieron sin dolor y 3 continuaron con FAN y mejoría parcial. En el periodo de seguimiento se requirió nuevamente la intervención en 3 pacientes, uno con NT tipo 1 y dos con NT tipo 2, quienes presentaron mejoría parcial, por lo que requirieron manejo con FAN.

Los resultados obtenidos se comparan a los reportados en series internacionales (cuadro III).[1]

Discusión

La NT es considerada una enfermedad primaria en adultos y su fisiopatología se relaciona con compresión vascular.[13] Se piensa que la edad y la ateroesclerosis condicionan la elongación arterial, la que a su vez promueve a la aproximación y contacto de las arterias con el nervio trigémino. Esto puede llegar a ser una verdadera compresión pulsátil sobre el V nervio, que a su vez resulta en desmielinización y axonopatía. Es evidente en los estudios histopatológicos que la parte más susceptible del nervio a estos cambios es la zona de entrada de la raíz.[14] Dichos cambios reducen el umbral del dolor del nervio, de tal manera que la estimulación sensitiva evoca una ráfaga espontánea que se percibe como dolor intenso con duración de segundos o pocos minutos.[14] No todos los casos de NT son de tipo vascular, Ishikawa *et al.* proporcionan una hipótesis que manifiesta que la aracnoiditis y la formación de adherencias aracnoideas pueden ocasionar angulación anormal del nervio trigémino, que se traduce en hiperexcitabilidad nerviosa,[14] siendo esta una cusa de dolor trigeminal.Varios factores deben ser evaluados antes de realizar manejo quirúrgico o percutáneo, tales como el tipo de dolor (NT tipo 1 o tipo 2), comorbilidad y la edad del paciente.[13]

Dandy, en 1920, ideó una alternativa al abordaje quirúrgico para la sección parcial del trigémino a través de una craniectomía suboccipital lateral, la que se denominó como "enfoque del cerebelo". Este enfoque proporciona la exposición del nervio trigémino cerca de su origen. No fue sino hasta 1967, cuando Peter Jannetta se convirtió en el primer neurocirujano que exploró los

nervios craneales dentro de la fosa posterior, mediante el uso de un microscopio quirúrgico, con la idea de que la NT era secundaria a compresión neurovascular. Desde entonces fue una teoría ampliamente aceptada y el procedimiento quirúrgico se hizo popular en todo el mundo para el tratamiento de la NT.[15]

En nuestra institución la DMV se practica desde hace un poco más de 20 años y actualmente corresponde al 1.5 % de todas las cirugías. En este artículo exponemos nuestra experiencia de 8 años. Miller *et al.* reportaron 144 paciente con NT y describieron que en pacientes con NT tipo 1 se encontró como causa la compresión arterial, la DMV mejoró la sintomatología con periodos libres de dolor mayores a 2 años, mientras que en pacientes con NT tipo 2, en quienes la etiología fue la compresión venosa, en algunos casos y no determinada en otros, los periodos libres de dolor después de la DMV fueron menores a dos años.[13]

Rughan *et al.* reportaron un total de 3273 pacientes con diagnóstico de NT tratados mediantes DMV cuya edad media de fue 57 años, de ellos, 31.5 % fueron menores de 65 años y 10.7 % mayores de 75 años. La mortalidad fue de 0.68 % para pacientes de 65-74 años, mientras que en pacientes mayores de 75 años fue de 1.16 %. En pacientes menores de 65 años, la tasa de mortalidad fue de 0.13 %.[16] Wook *et al.* describen 141 pacientes tratados mediante DMV a los que dieron seguimiento durante un periodo de 6 meses a 10 años.[17] Demostraron que en el 85 % de los casos se logró el alivio inmediato del dolor, en 13 % alivio mediato y en 3.6 % no hubo alivio.[17] En 91 % de los casos se mantuvo la remisión del dolor durante 1 año, mientras que alrededor de 76 % de los pacientes se mantuvo sin dolor durante 5 años.[17]

Zhang *et al.* reportaron 154 pacientes seguidos durante 6 meses a 8.8 años (con media de seguimiento de 5.6 años, después de la DMV. A los 5 años de seguimiento, 103 pacientes (72 %) estaban libres de dolor sin FAN, 41 pacientes sufrieron de dolor en diferentes grados y 10 pacientes se perdieron durante el seguimiento. El porcentaje de alivio completo del dolor a 5 años sin FAN en el grupo de NT típico (77/96 casos) fue de 80 %, mucho mayor que en el grupo de NT atípico (26/48 casos), 54 %.[18]

En nuestra experiencia el DMV en el manejo de la NT presentó pocas complicaciones, las cuales fueron transitorias y la permanencia sin dolor a 5 años se observó en 88 % de los casos; resultados comparables con la literatura mundial.

En 1952, Taarnhøj describió la descompresión de la raíz dorsal del nervio trigémino por encima del margen de la cresta petrosa,[19] mientras que Pudenz y Shelden describieron la descompresión de las segunda y tercera divisiones del nervio trigémino.[20] La obra original de Taarnhøj y Shelden *et al.* sirvió de base para

Figura 2. Tratamiento mediante MPB. A: Marcaje de los puntos a tomar en cuenta en rostro de una paciente. Un punto a 3 cm rostral al conducto auditivo externo (flecha) y otra en el párpado inferior a nivel de la línea medio-pupilar orientan hacia la situación del forámen oval, mientras que un punto a 2.5 a 3 cm lateral a la comisura de los labios indica el sitio de punción (flecha hueca). B: Los segundo y tercer dedos de la mano del cirujano se introducen en la boca del paciente y se colocan por debajo de la apófisis pterigoides ipsilateral (flecha punteada). De esta manera se puniciona (flecha hueca) y se dirige el trocar hacia la porción posterolateral del foramen oval, siempre bajo fluoroscopia. C: Se introduce un catéter Fogarty 4F hacia el foramen oval bajo fluoroscopia y se lo insufla progresivamente hasta que el balón adopta una forma acinturada, similar a una pera (flecha).

Cuadro I Descompresión Microvascular

Edad de presentación	Distribución por sexo	
	Masculino	Femenino
20 a 40 años	1 caso	9 casos
40 a 60 años	9 casos	31 casos
60 a 80 años	2 casos	48 casos

Tipo de Neuralgia	Tipo 1	Tipo 2
Casos	55 (92 %)	5 (8 %)

Ramas del Trigémino afectadas	Casos
V2, V3 derecha	36
V2, V3 izquierda	18
V1, V2 derecha	3
V2 derecha	2
V1 izquierda	1

Etiología	Casos
Compresión Vascular	ACS 35 ACAI 9 Vena petrosa 6
Tumores	2
Sin evidencia de compresión	8

Complicaciones	Pacientes
Sangrado	1
Vértigo	2
Fístula de líquido cefalorraquídeo	1
Mortalidad	0

ACS: Arteria cerebelosa superior, ACAI: Arteria cerebelosa anteroinferior.

que Mullan y Lictor, introdujeran en 1983 la técnica de compresión percutánea del ganglio de Gasser.[21] El objetivo es traumatizar mecanicamente el ganglio trigémino y las raicillas preganglionares usando un catéter de Fogarty insertado de forma percutánea e introducido a través del foramen oval.[21] En 1974, Sweet y Wepsic introdujeron radiofrecuencia generada por energía térmica para lesionar las raicillas preganglionares del trigémino en el cavum de Meckel.[22] También integraron el uso de agentes anestésicos de acción corta, la estimulación eléctrica para la localización precisa, y el control de la temperatura para controlar la lesión con mayor precisión.

En nuestra institución, el único procedimiento percutáneo que se utiliza, desde hace ya 20 años, es la MPB. No se realizan otros procedimientos percutáneos como la radiofrecuencia. Desde hace poco más de 15 años, reservamos la MPB para casos en los que la comorbilidad o la edad incrementan el riesgo quirúrgico.

Feng *et al.* recolectaron 120 casos tratados mediante MPB.[23] En seguimiento de 2 años observaron un 94.5 % de remisión de dolor después de la operación, mientras que 5.5 % de los pacientes no mostraron alivio de sus síntomas. Once pacientes presentaron recurrencia durante el periodo de seguimiento, lo que representa una tasa de recidiva de 9.2 %.[23]

Jyi *et al.* reportaron 130 pacientes manejados con MPB con seguimiento durante un período de 10 años. [24] La tasa de recurrencia fue del 18.9 % a los 3 años y del 29.5 % en 5 años; la tasa de recurrencia total durante todo el período de seguimiento fue de 37.7 %. Sólo dos pacientes (1.5 %) tuvieron grave disestesia 3 meses después de la operación. El período libre de síntomas de los pacientes durante el período de 10 años fue del 61 %.[24]

En nuestra experiencia con la MPB durante 8 años, aunque con pocos casos, observamos que el 77 % de los pacientes permanecieron sin dolor a largo plazo y que las complicaciones permanentes fueron leves y escasas, acorde con la literatura mundial.

La radiocirugía se utiliza en la actualidad como un procedimiento no invasivo en el manejo de la NT.[25] Douglas *et al.* realizaron un estudio multicéntrico donde reportaron 50 pacientes sometidos a la radiocirugía con Gamma Knife con isocentro de 4 mm dirigido a la zona de entrada de la raíz nerviosa con unas dosis que varió de 60 a 90 Gy.[26] Treinta y dos pacientes habían sido sometidos a cirugía previa, y el número medio de procedimientos que se habían realizado fue 2.8 (rango 1-7). Seis por ciento de los casos presentaron parestesia facial después de la radiocirugía, resuelto totalmente en un caso y en otro con mejoría parcial. Ningún paciente desarrolló otros déficits o dolor por desaferentación. La duración media de seguimiento después de la radiocirugía fue de 18 meses (rango 11-36 meses). La mediana

del tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (rango 6.7 meses 1 día). A partir de su último examen de seguimiento, 56 % tuvieron resolución del dolor, 32 % tuvieron un resultado catalogado por los autores como bueno, esto es de entre un 50 a 90 % de mejoría subjetiva, mientras que en 12 % el tratamiento fracasó. Tres pacientes tuvieron recurrencia del dolor 5, 7, y 10 meses después de un buen resultado inicial y se sometieron a una cirugía adicional. Dos años después de la radiocirugía 54 %, los pacientes estaban libres de dolor y el 88 % tenían el alivio del dolor de al menos el 50 %. Este es un procedimiento no invasivo, que aún no alcanza los resultados buenos y perdurables que resultan de la DMV.

Lim reporta 41 pacientes tratados con Cyber Knife con una dosis media de 65 Gy (rango 60-70 Gy).[27] Treinta y ocho pacientes (92.7 %) experimentaron un alivio inicial del dolor en una mediana de 7 días después del tratamiento (rango, 24 horas-4 meses).

Cuadro II Compresión percutánea con balón

Tipo de Neuralgia	Tipo 1	Tipo 2
Casos	9 (69 %)	4 (31 %)

Ramas del Trigémino afectadas	Casos
V2, V3 derecha	10 (77 %)
V2, V3 izquierda	3 (23 %)

Complicaciones	Pacientes
Hematoma en sitio de punción	1
Hipertensión arterial*	1
Arritmias*	1

*Se presentaron transitoriamente durante la compresión

Cuadro III Series publicadas en el manejo de neuralgia del trigémino

Autores (Referencia)	Año de publicación	Número de casos	Seguimiento años	Mejoría %	Recurrencia %	Mortalidad %
Apfelbaum	1982 y 1983	289	0.5 a 5	66	34	1
Breeze e Ignelzi	1982	52	4.5	71	15	0
Taarnhoj	1982	350	Hasta 11.5	64	32	1.1
Piatt y Wilkins	1984	105	Media de 4	75	24	0.9
Kolluri y Heros	1984	72	>3 años	78	22	0
Szapiro, *et al.*	1985	68	1 a 5 años	82	12	1.4
Bederson y Wilson	1989	252	0.5 a 16	74	17	0
Dahle, *et al.*	1989	54	3 a 7	79	21	0
Sindou, *et al.*	1990	120	Media de 2.4	79	21	0
Klun	1992	178	0.5 a 12	94	3	1.4
Yamaki, *et al.*	1992	60	0.5 a 5.5	63	15	ND
Sun, *et al.*	1994	61	1-10	75	25	0
Walchenbach, et al	1994	50	0.7 a 12	74	26	0
Mendoza e Illinworth	1995	133	0.5 a 15	71	13	0.7
Barker, *et al.*	1996	1185	1 a 20	76	24	0.2
Komodo	2001	281	5 a 20	81	13	ND
Broggi, *et al.*	2000	141	1 a 7	75	24	0
Ashkan y Marsh	2004	80	Media 2.6	74	26	0
Fernández-Carballal, *et al.*	2004	52	> 2 años	65.4	34	0
Sandoval-Balanzario, *et al.*	2014	73	1 a 5 años	88	12	0

El control del dolor se clasificó como excelente en 36 pacientes (87.8 %), moderada en dos (4.9 %), y tres (7.3 %) no informaron cambios. Seis (15.8 %) de los 38 pacientes con un alivio inicial experimentó una recurrencia del dolor en una mediana de 6 meses (rango 2-8 meses). La tasa de respuesta a largo plazo después de un seguimiento medio de 11 meses fue de solo el 78 % (32 de 41) en comparación con el 92.7 % inicial. Seis (15.8 %) de los 38 pacientes con alivio del dolor inicialmente experimentaron una recurrencia del dolor en una mediana de 6 meses (rango 2-8 meses) después del tratamiento. Además de la recaída del dolor, dos pacientes de este grupo tuvieron nueva hipoestesia, mientras que cuatro tuvieron entumecimiento.[27]

Conclusiones

En nuestra experiencia, observamos que la NT es una enfermedad relativamente frecuente en comparación con la incidencia que se reporta en otros países. La DMV es la técnica invasiva de elección en nuestra institución para el tratamiento de esta patología altamente incapacitante, con resultados muy similares a lo demostrado en la literatura mundial.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Santos-Franco J, Santos-Ditto R, Revuelta-Gutiérrez R. Neuralgia del trigémino. Arch Neurocien 2005;10:95-104.
2. Eller J, Raslan AM, Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia: definition and classification. Neurosurg Focus 2005;18:1-3.
3. Miller JP, Acar F, Burchiel KJ. Classification of trigeminal neuralgia: clinical, therapeutic, and prognostic implications in a series of 144 patients undergoing microvascular decompression. J Neurosurg 2009; 11:1231-1234.
4. García-Hernandez MG, Sanchez-Rodríguez JP, Tenopala-Villegas S. Neuralgia del trigémino. An Med 2012;57:39-47.
5. Hitotsumatsu T, Matsushima T, Inoue T. Microvascular decompression for treatment of trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, and glosopharingeal neuralgia: three surgical approach variations: Technical note. Neurosurgery 2003;53:1436-1443.
6. Lonser RR, Arthur AS, Apfelbaum RI. Neurosurgical decompression in surgical disorders of cranial nerves V, VII, IX y X. In Schmideck HH, Sweet WH (Eds). Operative Neurosurgical techniques. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000.
7. Barker II FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med 1996;334:1077-1083.
8. Ashkan K, Marsh H. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in the elderly: A review of the safety and efficacy. Neurosurgery 2004;55: 840-850.
9. López BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2004;54:973-983.
10. Lee ST, Chen JF. Percutaneous trigeminal ganglion balloon compression for treatment of trigeminal neuralgia, Part II: result related to compression duration. Surg Neurol 2003;60:149-154.
11. Brown J, McDaniel M, Weaver MT. Percutaneous trigeminal nerve compression for treatment of trigeminal neuralgia: results in 50 patients. Neurosurgery 1993;32:570-573.
12. Taha J. Trigeminal Neuralgia: Percutaneous Procedures. Seminars in Neurosurgery 2004;15:115-134.
13. Miller JP. Acar F, Burchiel KJ. Classification of trigeminal neuralgia: clinical, therapeutic, and prognostic implications in a series of 144 patients undergoing microvascular decompression. J Neurosurg 2009;111:1231-1234.
14. Bahgat D, Dibyendu K. Ray, Ahmed M. Raslan, McCartney S, Burchiel J. Trigeminal neuralgia in young adults. J Neurosurg 2011;114:1306-1311.
15. Cole CD, Liu K, Apfelbaum RI. Historical perspectives on the diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurg Focus 2005;18:1-10.
16. Rughani AI, Dumont TM, Ta Lin, Tranmer BI, Horgan MA. Safety of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in the elderly. J Neurosurg 2011;115:202-209.
17. Jo KW, Kong DS, Hong KS, Lee JA, Park K. Long-term prognostic factors for microvascular decompression for trigeminal neuralgia. J Clin Neurosci 2013;20:440-445.
18. Zhang H, Lei D, You C, Mao BY, Wu B, Fang Y. The Long-Term Outcome Predictors of Pure Microvascular Decompression for Primary Trigeminal Neuralgia. World Neurosurg 2013;79:756-762.
19. Taarnhøj P. Decompression of the trigeminal root and the posterior part of the ganglion as a treatment in trigeminal neuralgia; preliminary communication. J Neurosurg 1952;9:288-290.
20. Shelden CH, Pudenz RH, Freshwater DB, Crue BL. Compression rather than decompression for trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1955;12:123-126.
21. Mullan S, Lichtor T. Percutaneous microcompression of the Trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1983;59:1007-1012.
22. Sweet W, Wepsic J. Controlled thermocoagulation of Trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. Trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1974;40:143-156.
23. Chen JF, Lee ST. Comparison of percutaneous trigeminal ganglion compression and microvascular decompression for the management of trigeminal neuralgia. Clinical Neurology and Neurosurgery 2003; 105:203-208.
24. Chen JF, Tu PH, Lee ST. Long-Term Follow-up of Patients Treated with Percutaneous Balloon Compression for Trigeminal Neuralgia in Taiwan. World Neurosurg 2011;76:586-591.
25. Douglas K, Lunsford D, Flickinger J, Young R, Vermeulen S, Duma C xx. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multi-institutional study using the gamma unit. J Neurosurg 1996;84: 940-945.
26. Rand RW, Jacques DB, Melbye RW, Copcutt BG, Levenick MN, Fisher MR. Leksell Gamma Knife treatment of tic douloureux. Stereotact Funct Neurosurg 1993;61:93-102.
27. Lim M, Villavicencio A, Burneikiene S, Chang S, Romanelli P, Mcneely L, et al. Cyberknife Radiosurgery for Idiopathic Trigeminal Neuralgia. Neurosurg. Focus 2005; 18: 1-7.

Frecuencia, evolución clínica y pronóstico del megacolon tóxico

Marcos Magallón-Tapia,[a] Rodrigo Alberto Ceniceros,[a] Jesús Arenas-Osuna,[b] Cinthia Lizeth Juarez-Leal,[d] Ana Lilia Peralta-Amaro[c]

Frequency, clinical evolution and prognosis of toxic megacolon

Introduction: Toxic megacolon (MT) is a potentially lethal complication of inflammatory, ischemic and infectious colitis. Usually it is related to ulcerative nonspecific colitis or Crohn disease. Recently it has been observed an increased in pseudomembranous colitis as cause of TM. The aim of this study is to describe the frequency, clinical evolution and prognosis of patients with TM.
Methods: Retrospective study, from January 2009 to January 2014 1500 patients were hospitalized in the Department of Coloproctology. We included 13 of 1500 patients with diagnosis of TM according to Jalan criteria and surgically corroborated. To determine the averages descriptive statistics was used.
Results: We studied 13 patients with TM (79.9 % male and 20.1 % female), the average age was 47.69 ± 18.3 years. The most frequently associated diseases were: nonspecific ulcerative colitis (30.8 %), pseudomembranous colitis (30.8 %), neutropenic colitis (23.1 %), Crohn Disease (7.7 %) and ischemic colitis (7.7 %). Subtotal colectomy plus terminal ileostomy was done in 84.6 %, extended right hemicolectomy with ileostomy plus mucous fistula in 7.7 % and extended right hemicolectomy with ileostomy plus Hartmann pouch in 7.7 %. The mortality was 61.5 %. The prevalence in the 5 years was 13 of 1500 (0.86 %) patients.
Conclusions: The prevalence of TM is low with a high mortality. A prompt diagnosis and treatment can improve the poor prognosis in these patients.

Keywords	Palabras clave
Toxic megacolon	Megacolon tóxico
Mortality	Mortalidad
Inflammatory	Colitis inflamatoria
Ischemic and colitis	Isquémica e infecciosa

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

El megacolon tóxico (MT) es una complicación potencialmente mortal de la colitis inflamatoria, isquémica e infecciosa.[1,12,22] Se describió por primera vez en 1930 como dilatación colónica asociada a sepsis, pero fue hasta 1950 que Marshak lo define como distensión colónica segmentaria o total mayor de 6 cm, concomitante con colitis aguda y sintomatología sistémica.[1,2]

El megacolon tóxico se asocia con la colitis ulcerosa inespecífica o con la colitis de Crohn, pero cualquier otra condición inflamatoria del colon puede predisponer la dilatación toxica, entre las que encontramos: enfermedad inflamatoria intestinal, colitis pseudomembranosa, *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Entamoeba,* colitis colágenosa y colitis isquémica.[3-7,14,19] Recientemente se ha publicado la asociación con el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones.[8] El citomegalovirus es un agente oportunista que puede causar MT, sobre todo en el curso de una infección diseminada, como por ejemplo pacientes con VIH positivos y pacientes con colitis ulcerosa tratados con esteroides.[3,9]

Grieco *et al.* reportan una incidencia de MT en los pacientes con colitis ulcerosa entre el 1 al 2.5 %.[10,11] En cuanto a la enfermedad de Crohn es del 1 al 6 %.[10] Otras series refieren incidencias similares del 1 al 5 %, con un 20 % de probabilidad de que la enfermedad de Crohn debute con MT.[13] La incidencia actual del MT secundario a la colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos se estima entre el 0.4 al 3 %.[1,15] El objetivo de nuestro trabajo es describir la frecuencia, evolución clínica y pronóstico del MT en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

Metodos

Estudio observacional, que incluyó 13 pacientes con diagnóstico de MT de acuerdo a los criterios de Jalan.[17] Se recabó la información de bitácoras, hojas de reporte quirúrgico del servicio de Coloproctología y expedientes del archivo clínico del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo com-

[a]Servicio de Coloproctología
[b]División de Educación en Salud
[c]Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Distrito Federal
[d]Servicio de Ginecología del Hospital General de Zona Nº 98, Estado de México
México

Comunicación con: Marcos Magallón-Tapia
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión: 23201
Correo electrónico: c_os_mar10@hotmail.com

Resumen

Introducción: el megacolon tóxico (MT) es una complicación potencialmente mortal de la colitis inflamatoria, isquémica e infecciosa. Usualmente se relaciona con la colitis ulcerosa inespecífica y la colitis de Crohn. Recientemente, se ha observado un repunte de la colitis pseudomembranosa como causa del MT. El objetivo fue describir la frecuencia, evolución clínica y pronóstico de los pacientes con MT.
Métodos: estudio retrospectivo de enero de 2009 a enero de 2014 se hospitalizaron 1500 pacientes en el departamento de Coloproctología. De estos pacientes, se incluyeron a 13 de ellos con diagnóstico de MT de acuerdo a los criterios de Jalan y corroborados por cirugía. Se utilizó estadística descriptiva.
Resultados: se estudiaron 13 pacientes con MT. Las enfermedades más frecuentemente asociadas al MT fueron: colitis ulcerosa inespecífica, colitis pseudomembranosa y colitis neutropénica, enfermedad de Crohn y colitis isquémica. En el 84.6 % se realizó colectomía subtotal más ileostomía terminal; hemicolectomía derecha extendida con ileostomía más fistula mucosa en el 7.7 %, y hemicolectomía derecha extendida con ileostomía más bolsa de Hartmann en el 7.7 %. La mortalidad fue del 61.5 %. La prevalencia en los 5 años fue de 13/1500 pacientes (0.86 %).
Conclusiones: la prevalencia del MT es baja, con alta mortalidad. El diagnóstico y tratamiento oportunos puede mejorar el mal pronóstico de estos pacientes.

prendido de enero del 2009 a diciembre del 2014, de pacientes con diagnostico de MT. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de MT establecido por el servicio de Coloproctología, de ambos géneros y mayores de 16 años de edad. Se analizaron las siguientes variables: género, edad, talla, peso, colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), enfermedad de Crohn, colitis pseudomembranosa, colitis neutropénica, colitis isquémica, otras colitis infecciosas, temperatura, frecuencia cardíaca, leucocitos, hemoglobina, diámetro del colon, estado nutricional, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedades hematooncologicas, uso de inmunosupresores, uso de antibióticos, días de estancia hospitalaria, procedimiento quirúrgico realizado, complicaciones postquirúrgicas y mortalidad general.

El análisis se realizó con estadística descriptiva calculando porcentajes, medias y medianas. Se calculó del riesgo relativo, así como chi cuadrada para correlación de variables.

Resultados

Se captaron 13 pacientes, el 79.9 % (10 pacientes) correspondió al sexo masculino y el 23.1 % (3 pacientes) al sexo femenino. La edad media fue de 47.69 ± 18.3 años, con una máxima de 82 años y una mínima de 19 años. La mediana para el peso y talla fue de 59 kg (40-71 kg) y 1.68 m (1.68-1.90 m) respectivamente. La mediana para el IMC fue de 21 (15-26). Las enfermedades causantes del MT más frecuentemente se encuentran descritas en el cuadro I.

La temperatura media fue de 38 ºC, con cifras de 36.5 a 39 ºC. La frecuencia cardíaca mediana fue de 100 latidos por minuto, con respecto a los leucocitos se obtuvo una mediana de 8500/mm^3. La mediana de la hemoglobina fue de 10.2 g/dl. La dilatación del colon fue de 15 cm en promedio (figura 1) y la mediana de la albúmina fue de 2.5 g/dl. De los 13 pacientes solo un paciente presentaba hipertensión arterial sistémica (7.7 %) y uno más presentó diabetes mellitus 2 (7.7 %).

Las enfermedades hematooncologicas como causa del MT representaron el 23.1 %, encontrando solo las siguientes dos patologías: leucemia mieloide aguda que se presentó en el 15.4 % y el linfoma no Hodgkin en un 7.7 % (cuadro II).

Los medicamentos inmunosupresores más frecuentemente asociados al MT fueron la hidrocortisona con el 15.4 %, así como la citarabidina e idarrubicina con el mismo porcentaje. Los antibióticos administrados previo al diagnóstico de MT en nuestros pacientes se encuentran: el metronidazol (61.5 %), seguido por el imipenem (30.8 %), ciprofloxacino (23.1 %), cefotaxima (15.4 %), meropenem (7.7 %), linezolid (7.7 %) y el moxifloxacino (7.7 %). El procedimiento quirúrgico realizado en la mayoría de nuestros pacientes fue la colectomía subtotal con ileostomía terminal en un 84.6 % (cuadro III).

Nuestras complicaciones postquirúrgicas fueron: infección de la herida quirúrgica como la más fre-

Cuadro I Causas de megacolon tóxico. Enfermedades hematooncológicas (*N* = 13)

	Frecuencia	Porcentaje
CUCI	4	30.8
Colitis pseudomembranosa	4	30.8
Colitis neutropénica	3	23.1
Colitis isquémica	1	7.7
Enfermedad de Crohn	1	7.7
Total	13	100.0

Figura 1 Paciente con megacolon tóxico donde se observa el colon transverso dilatado, con diámetro de aproximadamente 20 cm.

cuente en un 23.1 %, el íleo, colecciones abdominales, pancreatitis aguda, necrosis de la ileostomía y el sangrado se presentaron en el 7.7 % para cada una; el 38.5 % de los pacientes no tuvieron complicaciones postquirúrgicas.

La mortalidad fue del 61.5 %, que corresponde a 8 de 13 pacientes, y como causa más frecuente de muerte fue choque séptico (46.2 %), seguido de insuficiencia respiratoria aguda en el 7.7 % y por coagulación intravascular diseminada en un 7.7 %. El total de perforación colónica fue del 23.1 %.

La estancia hospitalaria promedio fue de 21 días, con un máximo de 101 días y un mínimo de 5 días. El tiempo promedio desde que se sospecha de MT al tratamiento quirúrgico fue de 5 días, obteniendo como máximo 18 días y como mínimo 1 día.

La prevalencia en los 5 años fue de 0.008 % del total de ingresos del servicio de Coloproctología (1500 pacientes). Encontramos 3 pacientes con perforación colónica, de los cuales fallecieron dos (cuadro IV).

Discusión

El MT es una complicación potencialmente mortal de la colitis inflamatoria, isquémica e infecciosa.[1,12,22] En nuestro estudio observamos que el MT se presenta más en el sexo masculino en un 79.9 %, con una edad media de 47.69 ± 18.3 años; encontramos una albúmina media de 2.5 g/dl, lo que podría indicar que el estado nutricional del paciente puede influir en el desarrollo de tal patología.

Las enfermedades que se relacionan más frecuentemente con el MT es el CUCI y la enfermedad de Crohn según la literatura nacional e internacional, Grieco *et al.* refieren una incidencia de MT en los pacientes con colitis ulcerosa entre 1 % a 2.5 %.[10,11] En cuanto a la incidencia de enfermedad de Crohn asociada con MT es de aproximadamente del 1 al 6 %.[10] Otras series refieren incidencias similares del 1 al 5 %, con un 20 % de que la enfermedad de Crohn debute con MT.[13] Para la colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos se estima una incidencia del 0.4 al 3 %,[1,15] asociándose principalmente a los siguientes antibióticos: cefalosporinas, clindamicina y fluoroquinolonas.[10,15,21]

Nuestro trabajo indicó que el CUCI es una de las principales causas del MT; tanto el CUCI y la colitis

Cuadro II Causas de megacolon tóxico. Enfermedades hematooncológicas (*N* = 13)

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	10	76.9
Leucemia mieloide aguda	2	15.4
Linfoma no Hodgkin	1	7.7
Total	13	100.0

Cuadro III La colectomía subtotal + ileostomía fue el procedimiento quirúrgico realizado en la mayoría de nuestros pacientes en un 84.6 %.

	Frecuencia	Porcentaje
Colectomía subtotal + ileostomía	11	84.6
Hemicolectomía derecha extendida + ileostomía + fistula mucosa	1	7.7
Hemicolectomía derecha extendida + ileostomía + bolsa de Hartmann	1	7.7
Total	13	100.0

Megacolon tóxico. Procedimiento quirúrgico realizado *N* = 13

psedomembranosa se presentan como causa desencadenante en un 30.8 % para cada una, seguidas de la colitis neutropénica en un 23.1 % y la enfermedad de Crohn representa solo el 7.7 %. En la colitis pseudomembranosa los medicamentos más frecuentemente asociados son el imipenem en el 30.8 % y el ciprofloxacino con 23.1 %, seguidos por la cefotaxima (15.4 %), meropenem (7.7 %), linezolid (7.7 %) y el moxifloxacino (7.7 %). Nuestros resultados en cuanto a la patología que más se asocia con MT coinciden con lo publicado por Frasko, donde refiere que el motivo más frecuente del MT es la colitis ulcerosa (36.8 %, 7 pacientes), seguida de la colitis pseudomembranosa (26.3 %, 5 pacientes) y la colitis isquémica (15.8 %, 3 pacientes).[24] Autenrieth comenta a esto que el MT se asocia más comúnmente con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII); sin embargo, últimamente, la epidemiología se ha desplazado hacia las causas infecciosas, específicamente debido a un aumento de la colitis por *Clostridium difficile*, posiblemente debido al extenso uso de antibióticos de amplio espectro, con lo que estamos de acuerdo.[25]

La hipertensión arterial sistémica se presentó en un 7.7 % al igual que la DM 2, por lo que creemos que no se relacionan estas patologías con el MT. Encontramos que las enfermedades hematooncológicas desencadenan MT en 23.1 %, siendo las más importantes: la leucemia mieloide aguda y el linfoma no Hodgkin, esto secundario al uso de inmunosupresores para el tratamiento de dichas patologías.

Debido a que es una patología con incidencia y prevalencia muy bajas, no se piensa como diagnóstico

Cuadro IV. Se observa que la mortalidad se incrementa cuando existe perforación colónica hasta un 66.6 %.

No		Perforación colónica		Total
		No	Sí	
Mortalidad	No	4	1	5
	Sí	6	2	8
Total		10	3	13

Megacolon tóxico. Procedimiento quirúrgico realizado *N* = 13

Chi cuadrada = 0.043

inicial y por lo general cuando se sospecha de MT ya existe un retraso en el diagnóstico de 5 días en promedio, lo que ocasiona que en nuestro estudio todos los pacientes sean quirúrgicos de primera intención, sin oportunidad al manejo médico inicial como lo refieren otros autores.[23] Se les realizó colectomía subtotal más ileostomía terminal en un 84.6 %, al igual que Frasko,[24] con complicaciones postquirúrgicas del 61.5 %, teniendo la infección de la herida quirúrgica como la más frecuente.

Nuestra mortalidad fue del 61.5 %. La mortalidad de nuestros pacientes es mayor a la reportada en la literatura mundial, donde Strauss, en un estudio en pacientes con MT, reportó una mortalidad general del 19 %, siendo más alta en pacientes manejados médicamente (27 %) que en los que se les realizó cirugía temprana (19.5 %). La mortalidad se eleva hasta un 41.5 % cuando hay perforación colónica y del 8.8 % en quienes no tienen evidencia de perforación.[1,16,20] Una cirugía de urgencia tiene una mortalidad del 30 %, frente al 5 % si es de forma electiva.[10,18] Seguramente nuestra mortalidad es mayor por el retraso en el diagnóstico, lo que ocasiona una cirugía de urgencia en todos nuestro pacientes, lo que lleva a la perforación colónica en algunos de ellos (en un 23.1 %), con una mortalidad en estos del 66.6 %. La prevalencia total del MT en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza en los 5 años es de 0.008 % del total de ingresos al servicio de Coloproctología (1500 pacientes). La prevalencia es menor a la reportada en la literatura mundial.[10,15,21]

Conclusiones

La prevalencia del MT es muy baja con respecto a otras patologías, sin embargo su mortalidad es alta, la evolución clínica y el pronóstico de estos pacientes es malo, por tal motivo consideramos que el reconocimiento temprano, el uso racional de antibióticos de amplio espectro, el tratamiento adecuado y la intervención quirúrgica oportuna son de suma importancia.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Carrillo-Esper R, Calderón-Álvarez JL, Muciño-Bermejo J, Ramírez-Rosillo FJ. Megacolon tóxico. Med Int Mex. 2012;28(3):282-7.
2. González V, Pére JL, Marín I. Actitud ante un megacolon tóxico. Rev Esp Enferm Dig. 2003;95(6):415-21.
3. Graziano A, Ramírez Rojas P. Megacolon tóxico. Cirugía Digestiva, F. Galindo. 2009; III-354: pág. 1-13.
4. Thirunavuk B, Shanthi A, Jayakumar P, Poonam K. Unusual Complication of Toxic Megacolon in Typhoid Colitis. ndian J Pediatr. May 2014,81(5):504-6.
5. Bains S, Lloyd G.M, Sutton CD, West K, Miller AS. A case of toxic megacolon in a patient with collagenous colitis. Tech Coloproctol (2009) 13:165-6.
6. Arun-Babu T, Ananthakrishnan S, Jayakumar P, Kullu P. Unusual complication of toxic megacolon in typhoid colitis. Indian J Pediatr. 2014 May;81(5):504-6.
7. Brodrick R, Sagar J. Toxic megacolon from sexually transmitted Shigella sonnei infection. Int J Colorectal Dis. 2012 Mar;27(3):415.
8. Wade JW. Toxic megacolon after abdominoplasty: a case report. Ann Plast Surg. 2014 Jun; 72(6):S170-1.
9. Inoue K, Wakabayashi N, Fukumoto K, Yamada S, Bito N, Yoshida N, et al. Toxic megacolon associated with cytomegalovirus infection in a patient with steroid-naïve ulcerative colitis. Intern Med. 2012;51 (19):2739-43.
10. Wolff BG, Boller AM. Toxic megacolon. 2009 Springer Science Business Media, LLC. Pag 827-32.
11. Grieco MB, Bordan DL, Geiss AC, Beil AR. Toxic megacolon complicating Crohn's colitis. Ann Surg 1991:75-80.
12. Hokama A, Ohira T, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. Impending megacolon: small bowel distension as a predictor of toxic megacolon in ulcerative colitis. Intern Emerg Med (2012) 7:487-8.
13. Hefaiedh R, Cheikh M, Ennaifer R, Gharbi L, Bel N. Toxic megacolon complicating a first course of Crohn's disease: about two cases. Clinics and Practice 2013; volume 3:63-4.
14. García A, Abenamar J, Blas R, et al. Megacolon tóxico por colitis pseudomembranosa. ActA MédicA Grupo ÁnGeles., octubre-diciembre 2011;Volumen 9(4):217-20.
15. Leena S, Darshan K, Robert J R. Toxic megacolon associated Clostridium difficile colitis. World J Gastrointest Endosc August 2010 16;2(8):293-7.
16. Strauss RJ, Flint GW, Platt N. The surgical management of toxic dilatation of the colon: A report of 28 cases and review of the literature. Ann Surg 1976; 184:682-8.
17. Jalan KN, Sircus W, Card WI, et al. (1969) An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. Gastroen- terology 57:68-82.
18. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, Heimann T, Janowitz HD, Aufses AH. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. J Clin Gastroenterol 1985;7:137-43.
19. Wilbert P, Takeshi M. Colitis fulminante y megacolon toxico. Colon Recto y Ano. Editor DR Takeshi M. Vol 1: pag 260-4.
20. Miniello S, Marzaioli R, Balzanelli MG, Dantona C, Lippolis AS, et al. Toxic megacolon in ulcerative rectocolitis. Current trends in clinical evaluation, diagnosis and treatment. Ann Ital Chir. 2014;85:45-9.

21. Yu S, Abdelkarim A, Nawras A, Hinch BT, Mbaso C, Valavoor S, et al. Fecal Transplant for Treatment of Toxic Megacolon Associated With Clostridium Difficile Colitis in a Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. Am J Ther. 2014 May 22.
22. Antonopoulos P, Almyroudi M, Kolonia V, Kouris S, Troumpoukis N, Economou N. Toxic Megacolon and Acute Ischemia of the Colon due to Sigmoid Stenosis Related to Diverticulitis. Case Rep Gastroenterol. 2013 Sep 11;7(3):409-13.
23. van-Geenen EJ, Sachar DB. Infliximab in Crohn's disease-associated toxic megacolon. J Clin Gastroenterol. 2012 Apr;46(4):321-3.
24. Frasko R, Uchytil Z, Sváb J, Výborný J, Krska Z. Treatment outcomes in patients with toxic megacolon, Rozhl Chir. 2011 Jun;90(6):339-42.
25. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. Inflamm Bowel Dis. 2012 Mar;18(3):584-91.

El banco de cordón umbilical del Instituto Mexicano del Seguro Social

Karina Peñaflor-Juárez,[a] Sonia Marilyn Guillén-Chan,[a] Yanín Romero-Juárez, Fernando Luna-Bautista,[a] Elizabeth Franco-Gutiérrez,[a] Jesús Salvador Arellano-Ocampo,[a] Rocío Ibáñez-Sánchez,[a] María de Lourdes Domínguez-Contreras,[a] Angel Guerra-Márquez[a]

The cord blood bank at the Instituto Mexicano del Seguro Social

Background: Hematopoietic stem cells have been used for over 50 years in the treatment of diverse diseases. Umbilical cord blood (UCB) has proved to be a viable source of hematopoietic stem cells for transplantation purposes. The aim was to report the contribution of the umbilical cord blood bank over the past 9 years, in the treatment of various diseases.
Methods: Since 2005 the number of units of blood from the umbilical cord and their use for transplantation in diverse disease were analyzed. A selection of volunteer pregnant women in labor was performed. Umbilical cord blood was obtained from them, which underwent processing, cryopreservation and validation, as well as compatibility test before using for transplantation.
Results: Ten thousand and ninety nine candidates to donation were assessed, from whom 2481 unit of UCB were collected. Of these, 893 unit were processed and cryopreserved for transplantation. In 65 % of cases there was histocompatibility between the cord cell and the receptors. Transplantation was done in 87 patients, 67 % had hematologic neoplasias, who have received 140 units of UCB in 102 transplants. This Bank of UCB ranks second in the world in productivity according to the rate of utility of units in transplantation (3.3 %).
Conclusions: Our bank of UCB has been able to develop a cell line (hematopoietic stem cells) with international quality standards and has been beneficial for patients served by our institution with need of a transplant mainly in hemato-oncologic patients.

Keywords	Palabras clave
Cord blood banking	Banco de cordón umbilical
Transplantation	Trasplante
Hematopoietic stem cells	Progenitores hematopoyéticos

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

Las células troncales hematopoyéticas (CTH) se han empleado en trasplante para el tratamiento de una serie de patologías, principalmente hematológicas, desde hace más de 50 años.[1] Su fuente original de obtención fue la médula ósea y posteriormente la sangre periférica movilizada. Desde la década de los 80 del siglo pasado se demostró que la sangre de cordón umbilical es una fuente rica de CTH y que podría ser una alternativa a la médula ósea.[2] El primer trasplante exitoso empleando sangre de cordón umbilical fue llevado a cabo por Elianne Gluckman en París, en 1988.[3] A diferencia de las CTH de médula ósea o sangre periférica movilizada, la recolección de CTH de sangre de cordón umbilical no tiene riesgo para el donador y se da uso terapéutico a un producto que se considera un desecho biológico. Se han establecido bancos de cordón umbilical (BCU) en todo el mundo, tanto públicos como privados. El primer BCU público se estableció en 1993 por Rubinstein en Nueva York.[4]

Las CTH de sangre de cordón umbilical tienen ventajas sobre las obtenidas de médula ósea o sangre periférica movilizada: son menos aloreactivas, por lo que no se requiere una compatibilidad total con el receptor, tienen menor riesgo de transmisión de agentes infecciosos y se encuentran disponibles para uso clínico de forma inmediata.[5]

El trasplante alogénico de CTH es el tratamiento de elección para una gran variedad de patologías hematológicas, inmunodeficiencias y errores innatos del metabolismo, pero requiere contar con un donante compatible con el receptor, idealmente en su núcleo familiar. Solo el 25 a 30 % de los pacientes cuentan con un donante familiar compatible, por lo que los BCU se han convertido en una alternativa viable para contar con unidades compatibles.

Los reportes epidemiológicos en población derechohabiente del IMSS muestran que la leucemia aguda ocupa el primer o segundo lugar en morbimortalidad en población pediátrica. Particularmente en aquellos pacientes con leucemia de alto riesgo el trasplante de CTH es una alternativa terapéutica viable cuando cuentan con un donante compatible de su núcleo familiar. Para los que no cuentan con un donante familiar compatible resulta necesario contar con un donante no relacionado de sangre periférica movilizada o de cordón umbilical, por lo que el proyecto de desarrollo de un BCU institucional se estableció en 2002.

[a]Banco Central de Sangre, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social Distrito Federal, México

Comunicación con: Angel Guerra-Márquez
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 24203
Correo electrónico: angel.guerra@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: las células troncales hematopoyéticas se han empleado por más de 50 años en el tratamiento de diversas enfermedades. La sangre de cordón umbilical es una fuente viable de células troncales hematopoyéticas con fines de trasplante. El objetivo es informar la aportación clínica del banco de células de cordón umbilical (BCCU) en el tratamiento de diversas enfermedades.
Métodos: desde 2005 a la fecha se analizó el número de unidades de sangre de cordón umbilical (SCU) y su empleo para el trasplante en diversas enfermedades. Se seleccionaron donadoras embarazadas voluntarias en trabajo de parto de quienes se recolectó SCU, la cual fue sometida a su procesamiento, criopreservación y validación, así como a estudios de compatibilidad previo a su uso para trasplante.
Resultados: se evaluaron 10 099 candidatas a donación, de quienes se recolectaron 2481 unidades de SCU, de estas se procesaron y criopreservaron 893 unidades para trasplante. En 65 % de los casos hubo histocompatibilidad entre las células de cordón y el receptor. Se trasplantaron 87 pacientes (67 % neoplasias hematológicas), que recibieron 140 unidades SCU en 102 trasplantes.
Conclusiones: nuestro Banco de CCU ha logrado desarrollar una línea celular (troncales hematopoyéticas) con estándares de calidad internacionales, y ha beneficiado a pacientes con necesidad de un trasplante, en especial los padecimientos oncohematológicos.

La sede del BCU institucional se asignó al Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza por ser el banco de sangre más grande y productivo del Instituto; recolecta el 14.16 % de la sangre que se capta en el IMSS y el 5.5 % del país y además, porque cuenta con un área física en su nuevo edificio inaugurado en 2002. El programa de integración contemplaba, aparte de la designación de área física, la definición de procesos, la implementación de un Sistema de Gestión de Calidad, la selección y capacitación de personal y el equipamiento. El objetivo de este trabajo es dar a conocer la experiencia del BCU del Instituto Mexicano del Seguro Social a 9 años de su creación.

Métodos

Este estudio se realizó en el Banco de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo de 2005 a julio de 2014. Se describen los siguientes:

Cuadro I Validación de unidades de sangre de cordón umbilical. Pruebas que se realizan a las muestras maternas y de cordón umbilical para determinar su disponibilidad para trasplante

Muestras maternas	Unidades de cordón umbilical
Tipificación de grupo sanguíneo ABO y Rh(o)D	Tipificación de grupo sanguíneo ABO y Rh(o)D
Serología infecciosa (Hepatitis B, Hepatitis C, Virus de inmunodeficiencia humana, Anticuerpos treponémicos, Anticuerpos anti *Trypanosoma cruzi*[1]	Serología infecciosa (Hepatitis B, Hepatitis C, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Anticuerpos trepanémicos, Anticuerpos anti *Trypanosoma cruzi*, carga viral para Citomegalovirus[2])
Citometría hemática completa	Citometría hemática completa
Determinación de anticuerpos irregulares	Determinación de células CD34+[3]
	Cultivo clonogénico[4]
	Cultivo microbiológico (aerobios, anaerobios, hongos, micobacterias)
	Tipificación HLA[5]
	Viabilidad celular[6]

[1]Mediante quimioluminiscencia y determinación de ácidos nucleicos virales (NAT)
[2]Mediante quimioluminiscencia, NAT y PCR
[3]Por citometría de flujo
[4]En medio semisólido
[5]Por biología molecular: locus A y B mediana resolución, locus DRB1 alta resolución
[6]Por método de exclusión de azul tripán

Cuadro II Donadoras evaluadas, unidades recolectadas y criopreservadas de febrero de 2005 a julio de 2014.

Evaluadas	Recolectadas	Criopreservadas
10 099	2 481	893

- Selección de donadoras y recolección de sangre de cordón umbilical: las donadoras potenciales se valoran en el área tocoquirúrgica del Hospital de Ginecoobstetricia 3-A. Los criterios mínimos de selección incluyen: edad de 18 hasta 40 años, embarazo normoevolutivo y máximo cuarto embarazo. Se aplica una historia clínica específica que incluye historial de riesgo genético e infeccioso, tanto en la madre como en el padre del producto, así como historial de riesgo sexual en la pareja. De cumplirse con los criterios de selección, se solicita a la madre firmar la carta de consentimiento informado, responder el cuestionario de autoexclusión confidencial (mismos que se aplican posteriormente a la cesárea o parto) y se toman muestras de sangre para estudios de validación (cuadro I). Se cuenta también con una historia clínica perinatal en la que se valoran criterios de selección del recién nacido como: peso mayor a 2500 gramos, calificación APGAR igual o mayor a 8, sin evidencia de malformaciones congénitas o de sufrimiento fetal agudo. La toma de sangre de cordón umbilical se realiza *in utero* en el posparto inmediato. El cordón umbilical es limpiado cuidadosamente con una solución antiséptica para minimizar el riesgo de contaminación microbiana; la vena umbilical es puncionada con una aguja adherida a una bolsa de recolección con capacidad para 150 ml, conteniendo 25 ml de solución anticoagulante CPD (citrato, fosfato, dextrosa) y la sangre es drenada por gravedad. La bolsa de recolección es rotulada con los datos de identificación de la madre, colocada dentro de una bolsa plástica sellada y transportada al BCU en contenedores previamente validados para conservar una temperatura entre 6 a 25 ºCelsius.
- Procesamiento, criopreservación y validación de unidades: una vez en el BCU, las unidades recolectadas se someten a pruebas de calidad para seleccionar las que serán procesadas. Los criterios son: volumen igual o mayor a 80 ml, cuenta de células nucleadas totales (CNT) igual o mayor a 8×10^8 y serología infecciosa materna negativa. Las unidades seleccionadas son procesadas en un equipo automatizado que elimina plasma y eritrocitos, al tiempo que concentra la capa leucoplaquetaria. Se toman muestras pre-crio-preservación para validación (cuadro I) y las unidades se someten a un proceso de congelación gradual, previa adición de una solución crioprotectora de dimetil sulfóxido (DMSO)/dextrán en un equipo automatizado que, al término de la congelación gradual, almacena las unidades en condiciones criogénicas (196 ºCelsius bajo cero), en espera de ser validadas y puestas a disponibilidad para trasplante.
- Solicitudes de búsqueda de unidades compatibles y unidades trasplantadas: a las unidades mantenidas en criopreservación se les practica tipificación HLA en locus A, B (baja a mediana resolución) y DRB1 (alta resolución). Los centros de trasplante envían solicitudes de búsqueda de unidades compatibles con los datos clínicos del paciente y su tipificación HLA. Con un programa informático se buscan unidades de cordón umbilical HLA compatibles con los pacientes, se hace un reporte al centro de trasplante y se queda en espera de solicitar la unidad para trasplante.
- Publicaciones, acreditación y registro internacional: el banco institucional es el segundo banco público establecido en nuestro país. La experiencia obtenida en su implementación, desarrollo de procesos, sistema de gestión de calidad y operación se ha plasmado en una serie de publicaciones nacionales e internacionales. Desde 2009 forma parte de The World Marrow Donor Association (WMDA), entidad con sede en Holanda y que concentra la productividad de 160 banco públicos en el mundo.

Cuadro III Centros de trasplante institucionales que han trasplantado unidades de cordón umbilical

– UMAE Manuel Ávila Camacho Puebla
– Hospital General Centro Médico Nacional La Raza
– Hospital Pediatría Centro Médico Nacional SXXI
– Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI
– Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza
– UMAE Hospital de Especialidades 25 Monterrey
– Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Cuadro IV Patologías para las que se han empleado unidades de cordón umbilical y porcentaje de las mismas

Neoplasias Hematológicas (66.7 %):
– Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia granulocítica crónica
Aplasias Medulares (17.8 %):
– Anemia aplásica grave, anemia de Fanconi, síndrome de Wiskott-Aldrich
Inmunodeficiencias Congénitas (6.4 %):
– Síndrome de Griscelli, neutropenia congénita, inmunodeficiencia combinada grave
Hemoglobinopatías (5.2 %):
– Talasemia
Errores innatos del metabolismo/enfermedades por atesoramiento 4.9 %):
– Adrenoleucodistrofia, osteopetrosis

Resultados

De febrero de 2005 a julio de 2014 se evaluaron 10 099 donadoras potenciales, 24.56 % concretaron la

Cuadro V Porcentaje de unidades de sangre de cordón umbilical proporcionadas para trasplante en relación al número de unidades almacenadas

	Unidades de cordón umbilical		
País	Proporcionadas	Disponibles	Porcentaje
Japón JCBBN	1 175	30 063	3.908
México La Raza	25	748	3.342
México CNTS	39	1 555	2.508
USA-NMDP Network	1 870	185 484	1.008
Francia	206	23 539	0.875

*CNTS = Centro Nacional para la Transfusión Sanguínea.

donación, y de las unidades recolectadas se criopreservaron 36 % (cuadro II). Del total de donadoras potenciales se criopreservaron solo 893 unidades (8.84 %), lo que significa que para contar con una unidad de cordón umbilical disponible para trasplante se tienen que valorar poco más de doce donadoras potenciales y también que se tienen que recolectar tres unidades de sangre de cordón umbilical para poder contar con una disponible para trasplante.

De febrero de 2005 a julio de 2014 se recibieron 689 solicitudes de búsqueda de unidades HLA compatibles de ocho centros de trasplante institucionales. Se dio respuesta positiva (al menos una unidad compatible) en 65 % de los casos, con variaciones de acuerdo a la región geográfica: 81 % de respuesta para los centros de trasplante ubicados en Puebla y la Ciudad de México, y solo 59 % para Monterrey y Torreón. Se han trasplantado 140 unidades de cordón umbilical en 87 pacientes con un total de 102 trasplantes. Los centros de trasplante del Instituto que han trasplantado unidades de cordón umbilical se muestran en el cuadro III, y las patologías para las que se han empleado en el cuadro IV. Cabe resaltar que dos terceras partes de las unidades se han empleado para trasplantar pacientes con neoplasias hematológicas, y de estas el 75 % corresponde a leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Se han publicado tres artículos en revistas nacionales[6-8] y dos en publicaciones internacionales,[9,10] además de haber sido merecedores de la nota editorial por el trabajo publicado en la revista Transfusion en 2008.[11] En 2011 se publicó una panorámica global de la organización y operación de los programas de BCU en un grupo selecto de países en vías de desarrollo (de acuerdo al Índice de Desarrollo Humano de la Organización de Naciones Unidas) con economías emergentes, representativos de regiones designadas por la Organización Mundial de la Salud. México fue seleccionado como representativo de la región de las Américas junto con Brasil,[12] haciéndose mención al BCU institucional.

En diciembre de 2006 se obtuvo la certificación ISO-9001-2000 y la actualización al sistema ISO-9001-2008 en diciembre del 2012, misma que se mantiene vigente.

Para el año 2012, el BCU institucional se ubicó en segundo lugar mundial en productividad, considerando la tasa de utilización de unidades en trasplante (3.342 %), superado solo por el consorcio de bancos de cordón umbilical japoneses (3.908 %)[13] (cuadro V).

Discusión

El BCU del Instituto Mexicano del Seguro Social ha logrado desarrollar una línea celular (troncales hematopoyéticas) con estándares de calidad internacionales, y su experiencia es comparable a la reportada por otros bancos calificados como de clase mundial.[14-18] Lo anterior ha sido posible gracias a la implementación de un Sistema de Gestión de Calidad en el BCU, a la validación de procesos previamente a su puesta en marcha, al enfoque en la calidad más que en la cantidad, al seguimiento de indicadores, a la mejora continua y a la experiencia y productividad de los centros de trasplante institucionales.

Puede considerarse al BCU como una entidad madura, que ha permitido beneficiar pacientes con necesidad de un trasplante. Sin embargo, el futuro de los BCU se encuentra en el desarrollo de nuevas líneas celulares que puedan ser empleadas terapéuticamente: células dendríticas, mesenquimales y factores plaquetarios. Este tipo de células, además de las CTH, parecen tener un impacto significativo en el tratamiento de patologías diversas, en modalidades terapéuticas conocidas como terapia celular y medicina regenerativa,[19] sin que al momento se haya demostrado plenamente su utilidad en la práctica clínica. Sin embargo, es necesario considerar la migración de los BCU como entidades biotecnológicas.

Conclusiones

El BCU del Instituto Mexicano del Seguro Social ha logrado desarrollar una línea celular (troncales hematopoyéticas) con estándares de calidad internacionales que ha sido utilizada en pacientes con necesidad de un trasplante.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Starzl TE. History of Clinical Transplantation. World J Surg 2000;24(7):759-82.
2. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, et al. Human umbilical cord blood as a potencial source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:3828-32.
3. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi´s anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. N Eng J Med 1989; 321:1174-78.
4. Rubinstein P, Dobrila L, Richard E, Rosenfield RE, Adamson JW, Migliaccio G, Migliaccio AR, Taylor PE, Stevens CE. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:10119-22.
5. Gluckman EG, Rocha V, Chastang C. Use of Cord Blood for Banking and Transplant. The Oncologist 1997;2:340-3.
6. Novelo-Garza BA, Benítez-Arvizu G, Cortés-Márquez S, Sánchez-Cañas JA, Franco-Gutiérrez E. ¿Es importante el volumen en la recolección de sangre de cordón umbilical?. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006;44(Supl 2):107-10.
7. Benítez-Arvizu G, Martínez S, Guerra A, Luna F, Romero Y, Novelo-Garza BA. Dos técnicas para reducir el volumen de sangre obtenida de cordón umbilical. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2010;48(4):443-6.
8. Benítez-Arvizu G, Ibarra-Pichardo Y, Guerra-Márquez A, Malagón-Martínez A. Una cosecha adecuada de células nucleadas totales en sangre de cordón umbilical. ¿Qué valorar? Rev Mex Med Tran 2013;6(1):7-11.
9. Novelo-Garza B, Limón-Flores A, Guerra-Márquez A, Bautista-Luna F, Juan-Shum L et al. Establishing a cord blood banking and transplantation program in Mexico: a single institution experience. Transfusion 2008;48:228-36.
10. Guerra-Márquez A, Novelo-Garza B, Malagón-Martínez A, Limón-Flores A, Luna-Bautista F et al. Cord blood banking and transplantation at the Mexican Institute of Social Security: the first 5 years. Transfusion 2011;51:328-32.
11. Boo M. Public cord blood banking may play an important role in the emergence of unrelated transplant in developing countries. Transfusion 2008;48; 207-8.
12. Sniecinski I. Cord Blood Banking in Developing Countries. En: Broxmeyer HE ed. Cord Blood: Biology, Transplantation, Banking, and Regulation. Bethesda, MD: AABB Press, 2011. p. 647-62.
13. World Marrow Donor Association. Unrelated Cord Blood Banks/Registries Annual Report 2012. 14th ed. Leiden, Netherlands. World Marrow Donor Association, 2013.
14. Donaldson C, Buchanan R, Webster J, et al. Development of a district Cord Blood Bank: a model for cord blood banking in the National Health Service. Bone Marrow Transplant 2000;25:899-905.
15. Armitage S, Warwick R, Fehily D, et al. Cord blood banking in London: the first 1000 collections. Bone Marrow Transplant 1999;24:139-45.
16. Lauber S, Latta M, Klüter H, et al. The Mannheim Cord Blood Bank: Experiences and Perspectives for the Future. Transfus Med Hemother 2010;37: 90-7.
17. Liu J, He J, Chen S, et al. Cord Blood Banking and Transplantation in China: A Ten Years Experience of a Single Public Bank. Transfus Med Hemother 2012; 39:23-7.
18. Viswanathan C, Kabra P, Nazareth V, et al. India´s first public cord blood repository – looking back and moving forward. Indian J Hematol Transfus 2009;25(3):111-7.
19. Mironov V, Visconti RP, Markwald RR. What is regenerative medicine? The emergence of applied stem cell and development biology. Expert Opin Biol Ther 2004;4(6):773-81.

Detección oportuna de aneurismas de aorta abdominal en población de riesgo

María Elizabeth Enríquez-Vega,[a] Hugo Francisco Solorio-Rosete,[b] Alfonso Cossío-Zazueta,[c] Héctor Bizueto-Rosas,[d] Juan Ernesto Cruz-Castillo,[d] Alessandra Iturburu-Enríquez[e]

Early detection of abdominal aortic aneurysm in risk population

Introduction: An aneurysm is the increase in diameter of an artery > 50 %; the abdominal aortic aneurysm (AAA) is the most frequent. Abdominal ultrasound is an accessible study, highly recommended for diagnosis. Screening at risk populations reduces morbidity and mortality of this disease.
Methods: To determine the frequency of AAA by duplex Doppler in patients older than 65 years old with risk factors. A cross sectional study was performed, from June to October 2012, 144 patients were included, both genders, > 65 years. The diameter of the infrarenal abdominal aorta was measured by duplex Doppler. AAA was defined as an aorta with diameter > 3 cm.
Results: Mean age was 72.7 ± 6.7, 95.1 % were male, 13 % continued smoking. 127 of 144 were normal. 10 of 144 had AAA with diameters of 3.2 to 7.11 cm, all of them male. Logistic regression showed that active smoking is a significant predictive factor for AAA.
Conclusion: There is a significant frequency of AAA in male patients > 65 years old.

Keywords	Palabras clave
Abdominal aortic aneurysm	Aneurisma de aorta abdominal
Ultrasound Doppler duplex	Ultrasonido Doppler dúplex
Detection	Detección

Recibido: 22/10/2014 **Aceptado:** 06/03/2015

Se define como aneurisma al incremento en el diámetro de un arteria igual o mayor al 50 % en comparación con un diámetro inicial. Los aneurismas de aorta abdominal infrarrenal (AAA) son los más frecuentes y representan aproximadamente el 75 % de todos los aneurismas.[1] Una definición operativa de interés práctico señala que un diámetro transversal mayor a 3 cm debe ser catalogado como AAA.[2,3]

El 70 al 75 % de los AAA son asintomáticos, una gran proporción de ellos se descubren como hallazgos imagenológicos en el estudio de otras patologías. En nuestro país no existen programas de detección oportuna. Cuando se realiza el diagnóstico el aneurisma ya es muy grande y esto incrementa la morbimortalidad.[4,5] La complicación más temida de los AAA es la ruptura, su mortalidad postquirúrgica calculada es del 47 %; sin embargo, el 66 % de los pacientes que debutan con un aneurisma roto fallecen antes de llegar al hospital o antes de entrar a cirugía, por lo que la mortalidad global está en el rango del 77 al 90 %,[6,7] mientras que la mortalidad a 30 días para cirugía electiva es de 5 al 8 %.[5,7,8]

El diagnóstico por exploración física tiene una sensibilidad del 39 % y mejora según aumenta el tamaño del aneurisma hasta el 76 % en AAA mayores o iguales a 5 cm de diámetro. La ecografía abdominal es un estudio accesible y muy útil para la detección del AAA con una sensibilidad del 87.4 % y una especificidad del 99.9 %.[6] La tomografía axial computarizada (TAC) es el estándar de oro para el diagnóstico, así como para el plan quirúrgico con una sensibilidad y especificidad que rebasan el 95 %.[7,9]

Existen numerosas referencias en la literatura acerca de la detección de AAA en pacientes de riesgo, los 4 estudios aleatorizados controlados más importantes son: Multicenter Aneurysm Study (MASS),[10] Chichester,[11] Viborg[12] y Western Australia.[13,14]

Hay suficiente evidencia científica que justifica la realización de cribado de AAA en pacientes masculinos mayores de 65 años.[9,15-17] La Sociedad Americana de Cirugía Vascular recomienda realizar detección secundaria de AAA a pacientes masculinos mayores de 65 años con o sin antecedentes de tabaquismo y a

[a]Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado Universidad Nacional Autónoma de México
[c]Servicio de Cirugía
[d]Servcio de Angiología y Cirugía Vascular, Centro Médico Nacional La Raza, Distrito Federal
[e]Médico General
[b]Angiólogo y Cirujano Vascular, Querétaro, Querétaro, México

Comunicación con: María Elizabeth Enríquez-Vega
Teléfono celular: 5554313286, fax: 57547724
Correo electrónico: elisa_angio@yahoo.com

Resumen

Introducción: aneurisma es el incremento del diámetro de una arteria > 50 %; los más frecuentes son los aneurismas de la aorta abdominal (AAA). La ecografía abdominal es el estudio de escrutinio para su diagnóstico. La detección oportuna del AAA en población de riesgo disminuye la morbimortalidad. El objetivo fue estimar la frecuencia de AAA en pacientes mayores de 65 años.
Métodos: Se realizó un estudio transversal entre junio y octubre del 2012 en pacientes de ambos sexos mayores de 65 años que cubrieron los criterios de selección. Se les practicó ultrasonido Doppler dúplex y se midió el diámetro anteroposterior de la aorta abdominal infrarrenal, se definió como AAA a una aorta abdominal con un diámetro mayor a 3 cm. Se empleó estadística descriptiva y regresión logística para factores de riesgo.
Resultados: se incluyeron 144 pacientes, edad media (72.7 ± 6.7), el 95.1 % sexo masculino. El 13 % continuaban fumando. En 127 el diámetro de la aorta fue normal. Se detectaron 10 pacientes con AAA, todos del sexo masculino, el diámetro de los aneurismas identificados variaron de 3.2 a 7.11 cm, el diámetro promedio de 3 - 4 cm (n = 5). Solo el tabaquismo activo fue un factor predictivo significativo para AAA.
Conclusión: Se demostró frecuencia significativa de AAA no detectada en masculinos mayores de 65 años, el tabaquismo fue el factor de riesgo más importante.

pacientes femeninas mayores de 65 años con antecedentes de tabaquismo, así como realizar ultrasonido Doppler de control 3 años después a las aortas que tengan un diámetro mayor a 2.6 cm.[18] Desafortunadamente en Latinoamérica son escasos los estudios de detección de AAA y en México no existe ninguno.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo, prospectivo en un período comprendido entre junio y octubre del 2012 con el objetivo principal de estimar la frecuencia de AAA por ultrasonido Doppler dúplex en pacientes de ambos sexos mayores de 65 años.

Se tomaron como criterios de selección: hombres de 65 años o más con o sin antecedente de tabaquismo, y mujeres con antecedente de tabaquismo con 65 o más años de edad. Se aplicó el cuestionario con el que se obtuvo la siguiente información: sexo, edad, antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus (DM) y dislipidemia. Se realizó el rastreo Doppler dúplex en la cama del paciente, se identificó la aorta abdominal infrarrenal y mediante un corte transversal de la misma se identificó su diámetro mayor anteroposterior. Se tomó como criterio diagnóstico para AAA el diámetro mayor o igual a 30 mm.

Toda la información se capturó y analizó en el paquete estadístico SPSS versión 11. Se analizaron medidas de tendencia central (moda, media, mediana, desviación estándar). Para las variables predictoras para diagnóstico de AAA se utilizó análisis de regresión logística.

Resultados

Se incluyeron 144 pacientes internados en el Hospital de Especialidades; se recabó la información demográfica (cuadro I). La media de edad fue de 72.7 ± 6.7, el 95.1 % del total de pacientes fueron del sexo masculino. Del total de los pacientes el 13 % continuaban fumando y el 31.3 % tenían historial de consumir más de 10 cigarrillos al día. El 2.8 % no tenían control de la presión arterial sistémica. Se realizaron un total de 146 ultrasonidos, 2 pacientes se excluyeron del estudio dado que técnicamente no fue posible visualizar la aorta abdominal. Se detectaron un total de 10 (6.9 %) AAA todos en hombres; el 93.1 % (134 pacientes) restante presentó un diámetro en la aorta abdominal de 1.6 a 2.9 cm, lo cual es considerado como normal (cuadro II).

El análisis de regresión logística demostró que el tabaquismo activo es un factor predictivo significativo para el diagnóstico de aneurisma de aorta abdominal y que incrementa el riesgo en 8.5 veces comparado con aquellos pacientes que no fuman.

Discusión

Los aneurismas de aorta abdominal tienen una incidencia cada vez mayor en la población de adultos mayores a los 65 años; por tanto, es de suma importancia aplicar un método de detección para diagnóstico y tratamiento temprano, además de la prevención de las complicaciones asociadas a este padecimiento,

Cuadro I Factores de riesgo para aneurisma de aorta abdominal

	Pacientes (N = 144)	%
DM 2	40	27.8
HTAS	85	59.0
Dislipidemia	68	47.2
Tabaquismo	104	72.4

Cuadro II Diámetro de la aorta abdominal en población estudiada

Diámetro de aorta (cm)	Frecuencia (*n*)	%
< 1.5	5	3.5
1.6-2.5	127	88.2
2.6-2.9	2	1.4
3-4	5	3.5
4.1-5	2	1.4
5.1-5.4	1	0.7
5.5-6.1	1	0.7
> 6.1	1	0.7
Total	144	100.0

que pueden alcanzar hasta el 70 % en el caso de cirugía de urgencias, comparado con menos del 5 % en pacientes sometidos a cirugía electiva.

Se ha reportado en la literatura mundial cuatro estudios aleatorizados para la detección temprana de AAA, el Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS),[10] Chichester,[11] Vibord[12] y Western Australia;[13,14] llegando a la conclusión de que realizar una detección a pacientes hombres mayores de 65 años se obtiene una disminución importante de la mortalidad en la reparación electiva del AAA y una disminución en la cirugía de urgencia.[17]

En el estudio MASS se incluyeron 67 800 hombres con rangos de edad de 65 a 74 años, se dividieron en dos grupos. Al grupo 1 (n = 33 839) se le realizó un ultrasonido Doppler abdominal, se detectaron 1333 AAA, y al grupo 2 (o de control) no se le practicó ningún estudio, a ambos grupos se les dio seguimiento. En el grupo control hubo mayor cirugía de urgencia, la mortalidad asociada a AAA fue de 113 en el grupo control y de 65 en el grupo problema (OR = 0.58, IC: 95 % = 0.42 - 0.78). La mortalidad total por todas las causas no varió entre grupos. El estudio concluyó que los programas de escrutinio producen una disminución de la mortalidad asociada a AAA. Los autores recomiendan que el escrutinio se efectúe solo en hombres mayores de 65 años, debido a una baja incidencia de AAA en mujeres.[9,10]

En Viborg, Dinamarca, Lindholt y Juul[12] estudiaron una población de 12 639 hombres con edades de entre 64 y 73 años. Los resultados fueron que se detectaron 512 AAA. El grupo control (6306) sufrió 31 intervenciones (20 urgentes y 11 programadas), fallecieron 27 por AAA y 1019 por todas las causas; con el cribado, la mortalidad específica por AAA se reduce en un 67 % y la cirugía urgente en un 75 %, el estudio concluye que la mortalidad asociada al AAA se reduce mediante un programa de cribado y en los hombres daneses de entre 64 a 73 años, este parecer ser costo-efectivo. La reevaluación cuando el diámetro de la aorta abdominal es menor a 2.5 cm está injustificada, siendo necesaria a los 5 años si el diámetro es entre 2.5 y 2.9 cm.[12]

En Australia, Jamrozik y Brown llevaron a cabo un estudio que incluyó a 41 000 hombres de entre 65 y 79 años, los resultaros fueron los siguientes: la prevalencia de AAA es de 7.2 %, fuertemente dependiente de la edad: 4.8% entre 65-69 años; 7.6 % entre 70-74 años; 9.7 % entre 75-79 años, y 10.8 % entre 80-83 años, el tamaño del aneurisma se incrementó con la edad. En relación al diámetro, de 875 AAA descubiertos 699 (80 %) medían entre 3 y 4.4 cm; 115 (13 %) entre 4.6 y 5.4 cm, y 61 (7 %) igual a 5 cm o más. Hubo mayor mortalidad a los 30 días tras cirugía urgente (4/7, 24 %) que tras cirugía programada (7/161, 4.3 %). El seguimiento se realizó cada 6-12 meses cuando el tamaño de la aorta era entre 3 y 4.9 cm, y se derivó a cirugía si era mayor o igual a 5 cm. El estudio concluyó que un cribado de hombres entre 65 y 74 años reduce la mortalidad asociada al AAA.[13,14]

Una revisión de Crochane del 2009 reveló una disminución de la mortalidad relacionada con AAA en hombres (OR = 0.60; 95 % IC: 0.47 a 0.78), este análisis incluyó la mortalidad quirúrgica de reparación de AAA de manera urgente o electiva.[17] Las guías internacionales recomiendan realizar detección a todos los hombres mayores de 65 años y a las mujeres menores de 65 años con antecedente de tabaquismo; sin embargo, para que el tamizaje sea útil, es necesario establecer primero que en la población existe una incidencia mayor a 4 % en estudios preliminares.

El resultado de este estudio demuestra que la frecuencia de AAA en pacientes con factores de riesgo en nuestro medio es del 6.9 % y que el diámetro más frecuentemente encontrado oscila entre los 3 y 4 cm, los aneurismas de este tamaño son totalmente asintomáticos y solo se pueden detectar a través de estudios de gabinete, el factor de riesgo que más se asocia a AAA fue el tabaquismo, no ocurre lo mismo con la DM 2 que parece actuar como un factor protector, el 59 % de los pacientes presentaron antecedentes de HTAS y el 47 % dislipidemia. Los resultados de este estudio se suman a los dos únicos estudios publicados en Latinoamérica (cuadro III) que reportan porcentajes bajos en comparación a los encontrados en nuestro estudio.[19,20]

Cuadro III Estudios de escrutinio con ultrasonido Doppler dúplex para detección de aneurisma de aorta abdominal en Latinoamérica

Estudio de cribado	AAA	Cita
Colombia	5.26 % (N = 113)	Dr. Proveda[19]
Argentina	4.49 % (N = 280)	Dr. Grosso[20]
México (Serie actual)	6.9 % (N = 144)	Dra. Enríquez

Conclusiones

La frecuencia reportada de AAA asintomático en pacientes con factores de riesgo en nuestro estudio fue del 6.9 %, y se sugiere realizar de forma rutinaria detección mediante un estudio Doppler dúplex para identificar esta enfermedad, con la finalidad de disminuir la morbimortalidad.[21]

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Brunkwall J, Hauksoon H, Bengtsson H, Bergqvist D, Takolander R, Bergentz SE. Solitary aneurysms of the iliac arterial system: an estimate of their frecuency of occurrence. J Vasc Surg 1989;10(4):381-4.
2. Johnston KW, Rutherfod RB, Tilson MD,Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on International Society for Cardiovascular Surgery. J Vasc Surg 1991;13(3):4528.
3. PearceWH, Slaugher MS, LeMaire S, SalayapongseAN, FeinglassJ, Meporting Standards for Arterial Aneurysm, Ad Hoc Committee on reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter,
4. Carthy WJ, Yao JS. Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. Surgery 1993; 114(4):691-7.
5. Wilmink TB, Quick CR, Day NE. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 1999;30(6):1099-105.
6. Mastracci T, Cinà CS. Screening for abdominal aortic aneurysm in Canada: Review and position statement of the Canadian Society for Vascular Surgery. J Vasc Surg 2007;45(6):1268-1276.
7. Long A, Bui HT, Barbe C, HenniAH, Journet J, Metz D, Nazeyrollas P. Prevalence of abdominal aortic aneurysm and large infrarenal Aorta in patients with Acute Coronary Syndrome and Proven Coronary Stenosis: a prospective monocenter Study. Ann Vasc Surg. 2010;24(5): 602-8.
8. Lindhot JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fastiting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm, EurJ Vasc, Endovasc Sur 1999;17:472-475.
9. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR. Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. Br J Surg. 2002;89(6):714-730.
10 Lederle FA, Simel DI: The rational clinical examination: Does this patient have abdominal aortic aneurysm? JAMA. 1999;281(1):28:77-82.
11. Multicentre Aneurysm Screening Study group. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from a randomized controlled trial. BMJ 2002;325(7373): 1135-1138.
12. Ashton HA, Gao L, Kim LG, Druce PS, Thompson SG, Scott RA. Fifteen- year follow-up of randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. Br J Surg 2007;94(6): 696-701.
13. Lindholt JS, Norman P. Screening for abdominal aortic aneurysm reduces overall mortality in men. A meta-analysis of the mid-and long-term effects of the screening for abdominal aortic aneurysms. Eur J Vasc Endovas Surg. 2008;36(2):167-171.
14. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MT, Spencer CA, Tuohry RJ, Parson RW, Dickinson JA. Population based randomized controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. BMJ.2004;329(7477):1259
15. Jamrozik K, Norman PE, Spencer CA, Parsons RW, Tuohy R, Lawrence-Brown MM, Dickinson JA. Screening for abdominal aortic aneurysm: lessons from a population-based study. Med J Aust. 2000173 (7):345-350.
16. Lee ES. Implementation o fan aortic screening program in clinical practice: implications for Screen For Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently. J Vas Surg 2009; 49(5):1107- 11.
17. Lindholt J, Juul S, Fasting H, Henneberg E. Costs, benefits, and effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysms. Results from a randomised population screening trial. European Society for Vascular Surgery, Programme and Abstract Book, XVII Annual Meeting and Course on Vascular Surgical Techniques. 2003; Vol. 63.
18. Cosford PA.C, Leng GS, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2, Art. No.: CD002945:DOI:10.1002/14651858.CD002945.pub2.
19. Chaicof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, Timaran CH, Upchurch GR, Veith FJ, et al. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. J Vasc Surg. 2009;50(4 suppl):S2– S49.
20. Poveda AG, Rojas DA. Detección temprana de aneurismas de la aorta abdominal mediante escáner dúplex a color. Revista Med 2007 En;15(1):61-67.
21. Grosso OA, Volberg VI, Ávalos V, Berensztein CS, Lerman J, Piñeiro DJ. Detección de aneurismas de la aorta abdominal en una población derivada para ecocardiografía transtorácica. Rev Argent Cardiol 2006;74(3):217-223.
22. FL Moll Managment of abdominal aortic aneurysms. Clinical Practice guidelines of The European Society of Vascular Surgery. Eur J Vasc Surg. 2001;41:1-58.

Factores asociados e implicados en la exteriorización de marcapasos definitivo, seguimiento a cinco años

Marco Argüello-Hurtado,[a] Milton Ernesto Guevara-Valdivia,[a]
Zulema Lisbeth Aranda-Ayala,[a] Javier Hernández-Lara[a]

Prevalence and implicated risk factors associated with the exteriorization of cardiac pacemakers: 5 year follow-up

Background: Infection is the most common complication related to permanent pacemaker implantation. The objetive of this study is to establish the prevalence and determine the frequency of risk factors associated with exteriorization of cardiac pacemakers at the Department of Cardiac Electrophysiology at the UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.
Methods: A descriptive cross-sectional study from September 2005 to September 2010, where, for the analysis of the risk factors we selected cases and controls by age, sex and the diagnosis of Diabetes, or not. Was calculated measures of central tendency (mean, median and mode) and chi-squared, Fisher exact test and exact odds ratio.
Results: 3192 cardiac pacemakers were implanted, identifying 83 exteriorization cases, where 46 of them were selected for cases and controls, and the mean age was 71 years.
Conclusions: Our prevalence of exteriorization of cardiac pacemakers is 2.6 %, these results are similar to previously published studies. None of the risk factors described are present as a cause in our population. The surgical technique used may be an important risk factor, so further studies analysing all techniques are needed.

Keywords	Palabras clave
Infection	Infección
Risk factors	Factores de riesgo
Cardiac pacemakers	Marcapasos cardiaco

Recibido: 23/04/2011 **Aceptado:** 06/03/2015

Los marcapasos cardiacos definitivos (MPD), son usados para tratar los "ritmos lentos" del corazón, conocidos como bradicardia sinusal o bloqueos auriculoventriculares desde hace más de cincuenta años.[1,2] Esto ha mejorado la vida de los pacientes en calidad y supervivencia; cada día se instalan más marcapasos, incluso muchos pacientes han podido llegar hasta el recambio del generador una vez superada la longevidad teórica del marcapasos. Sin embargo, la necesidad de un marcapasos aumenta con la edad y su uso más frecuente es en el sexo masculino.[3] Desafortunadamente, este aumento en el número de implantes se ha acompañado por el incremento de las complicaciones, siendo el más temido el de las infecciones en el sitio del implante y consecuentemente el riesgo de muerte.[4]

La infección es la complicación más frecuente relacionada al implante del marcapasos definitivo y se ha reportado que esta se ubica entre el 1-7 %, con un riesgo letal del 3 al 19 %.[5] Se han definido algunos factores de riesgo que predisponen a la infección y exteriorización del marcapasos, como la presencia de diabetes mellitus (DM), insuficiencia cardiaca (IC) e insuficiencia renal crónica (IRC), esto asociado a una filtración glomerular menor de 60 ml/min, relacionándose hasta el 38.7 % con riesgo de infección.[6]

El objetivo del estudio es conocer la prevalencia de pacientes que, independiente del tiempo de su ultimo implante, presentan exteriorización de marcapasos, y como objetivo secundario determinar la frecuencia de factores de riesgo de exteriorización; si existe asociación entre exteriorización y el tipo de incisión quirúrgica utilizada.

Métodos

El estudio se realizó en el departamento de Electrofisiología Cardiaca, UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de implante de marcapasos de septiembre del 2005 a septiembre del 2010. La información obtenida para los análisis fue: edad, sexo, presencia de diabetes mellitus, clase funcional de acuerdo a The New York Heart Association (NYHA), tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min, uso de anticoagulación oral, antecedente de corticoesteroides, de reemplazo de generador previo, presencia de fiebre veinticuatro horas previas al implante del MPD, uso de marcapasos temporal previo al implante de MPD. Con respecto al tipo de incisión realizada, se identificó si esta fue horizontal, oblicua o en el surco deltopectoral durante el implante, y si se aplicó terapia antibiótica y el tiempo antes de realizar el implante. Así como si presentó complicaciones asociadas al implante como endocarditis, infección de la bolsa de marcapasos y reexteriorizaciones; además del tiempo en que se presentó posterior al implante, y posteriormente se realizó una entrevista con el paciente para verificar si se ha exteriorizado o ha tenido alguna complicación posterior al implante. El estudio fue transversal, descriptivo; para el análisis de los factores se manejó como casos y controles se eligieron emparejándose por edad, sexo y presencia o no de diabetes. Se realizó el cálculo de medidas de tendencia central (media, mediana y moda), así como pruebas de chi cuadrada, test de Fisher y razón de momios.

[a]Departamento de Electrofisiología Cardiaca, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Milton Ernesto Guevara-Valdivia
Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23078
Correo electrónico: mylton@yahoo.com

Resumen

Introducción: el objetivo de este estudio es establecer la prevalencia y determinar la frecuencia de factores de riesgo de exteriorización de marcapasos definitivos (MPD), en el departamento de Electrofisiología Cardiaca de la UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Métodos: se llevó a cabo un estudio transversal, descriptivo del periodo: septiembre del 2005 a septiembre del 2010, para el análisis de los factores se manejó como casos y controles; se eligieron emparejándose por edad, sexo y presencia, o no, de factores de riesgo. Se realizó el cálculo de medidas de tendencia central (media, mediana y moda), así como pruebas de chi cuadrada, test de Fisher y razón de momios.
Resultados: se implantaron 3192 MPD, identificando 83 casos de exteriorizaciones, seleccionando 43 casos para casos y controles, la edad promedio fue de 71 años. Ninguno de los factores de riesgo ni el tipo de técnica quirúrgica presentó significancia estadística.
Conclusiones: nuestra prevalencia de exteriorizaciones es del 2.6 %, valores muy similares a los reportes publicados. Ninguno de los factores de riesgo descritos se encuentra presente como causa de exteriorización en nuestra población. El análisis de la técnica quirúrgica utilizada puede ser un factor importante, por lo que se necesitan estudios posteriores.

Resultados

Se implantaron 3192 MPD endocárdicos en el periodo elegido, y de estos identificamos 83 casos de exteriorizaciones de MPD, obteniéndose una prevalencia del 2.6 %; las variables de los casos de MPD exteriorizados se pueden observar en el cuadro I; para hacer casos y controles se seleccionaron 43 pacientes y los otros 40 se excluyeron. Se igualaron los 43 pacientes con exteriorización de marcapasos con 43 controles que no hubieran presentado exteriorización. Las características generales de los pacientes estudiados de los casos y controles se pueden observar en el cuadro II. Se necesitaron casos y controles para determinar algún factor asociado con la exteriorización de marcapasos. Un análisis de los factores de riesgo, al igual que la diferencia entre ellos, frente a los controles se puede apreciar en el cuadro III. No se encontró significancia estadística, en los pacientes que habían tenido un marcapasos transitorio previo al implante se encontró que 13 pacientes (30.2 %) eran casos frente a 12 pacientes (27.9 %) del grupo control, y el tiempo promedio de permanencia del marcapasos temporal fue de 2.5 días con una desviación estándar de ± 4.7 días, el antibiótico más usado fue la dicloxacilina. Dependiendo del tiempo en el que aparece la infección, se encontró que el tipo más frecuente fue la retardada, que se presentó en 24 pacientes (55.8 %) (figura 1). Siendo la mediana del tiempo de exteriorización de 24.8 meses. Un análisis no descrito hasta este momento en la literatura sobre el tipo de técnica quirúrgica en relación al tiempo de inicio de la exteriorización no fue significativo (cuadro III).

Discusión

El número de implantes de marcapasos va en aumento, como puede observarse en registros de varias sociedades y en nuestro hospital.[3] Inicialmente, los cirujanos

Cuadro I Variables de la población estudiada

	Exteriorizaciones (n = 83)
Edad años (media)	74 ± 11
Sexo (hombres/mujeres)	62/21
Hipertensión arterial	35
Diabetes mellitus tipo 2	48
Dislipidemia	72
Insuficiencia renal	10
Insuficiencia hepática	2
Cardiopatía isquémica	15

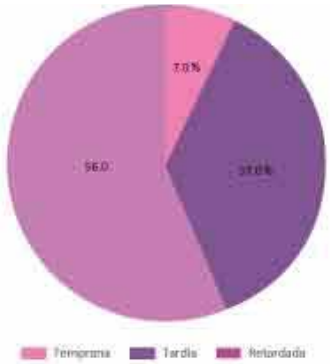


Figura 1 Tipo de infección relacionada con el tiempo en que se exterioriza el marcapaso

cardiovasculares eran los que lo instalaban, y el abordaje que se necesitaba en un principio era epicárdico, debido al tamaño de los generadores de marcapasos. No obstante, la mejora de los electrodos de estimulación y la disminución del tamaño, hizo posible que el abordaje fuese endocárdico, teniendo un abordaje percutáneo o por disección de vena cefálica; las complicaciones se minimizaron, pero la infección del sitio de implantación sigue siendo una complicación muy temida. Existe una amplia variación en cuanto al porcentaje de infección, pero generalmente se sitúa del 1 al 7 %. Algunos autores han demostrado que probablemente existía una infección previa, como la presencia de un catéter venoso central, o el uso por un largo plazo de corticoesteroides, así como la historia de cáncer, que son factores de riesgo significativos para el desarrollo de infección.[6,7] Incluso, la presencia de fiebre veinticuatro horas antes del implante o la presencia de marcapasos transitorio son factores de riesgo para desarrollar infección.[8]

Se define como infección en la bolsa del marcapasos si aparecen algunos de los siguientes síntomas: temperatura mayor a 38.5 ºC, inflamación local aguda asociada, o no, a presencia de pus en la bolsa del generador, aunque no siempre la fiebre puede estar presente.[9,10] La infección puede ser clasificada de acuerdo al tiempo de aparición. La infección es "temprana" cuando el tiempo entre el implante o la revisión del procedimiento y el diagnóstico fue menor a un mes, y "tardía" cuando el tiempo entre el implante o la revisión del procedimiento y el diagnóstico fue entre un mes y un año. Por último, existe un tiempo entre el implante o la revisión del procedimiento y el diagnóstico mayor a un año y se le conoce como "retardada". Se han encontrado porcentajes del 28 % para la infección temprana, para la infección tardía el 35 % y la retardada con un 37 %, en esta se encontró que la erosión de la bolsa del generador fue significativamente más alta que en pacientes con infecciones agudas o tardías.[10,11] Para otros, la erosión de la bolsa fue la forma más común de infección y casi nunca se presentó cuando se administró profilaxis antibiótica.[12] Además de los factores de riesgo generales existen factores locales que contribuyen a la aparición de infección relacionada a los marcapasos, como son la erosión en la bolsa cutánea del generador, el desarrollo de hematomas postoperatorios, necrosis por presión sobre la piel que cubre el generador o de traumatismos en esta zona, que son los menos frecuentes.[13]

Creemos que pueden existir otros factores no muy bien descritos en la literatura como causa de erosión de la bolsa de marcapasos, como pudiera ser la técnica de implante usada, ya que existen varias técnicas para realizar la incisión quirúrgica y los operadores escogerán la que más dominen, siendo que algunas veces realizan variaciones de la misma, aunque todas tienen ventajas y desventajas. La incisión deltopectoral facilita el acceso a la vena cefálica, pero limita el acceso a la subclavia, por lo que el operador necesita asegurarse que la bolsa esté hecha medialmente a la incisión, esta técnica dificulta la realización de la bolsa subpectoral.[14,15] La incisión horizontal provee fácil acceso tanto a la vena cefálica como a la subclavia. La incisión oblicua es similar a la horizontal pero paralela a las líneas de Langer, tiene un acceso de la vena cefálica un poco más difícil, pero ocasiona menos cicatriz y tiene un mejor resultado cosmético.[14]

Cuadro II Variables de los casos y controles

	Casos	Controles
Número de pacientes	43	43
Edad (años)	71.2	71.4
Sexo masculino	26 (60.5 %)	26 (60.5 %)
Diabetes mellitus	4 (9.3 %)	4 (9.3 %)
Clase funcional (NYHA)		
Clase I	33 (76 %)	28 (65 %)
Clase II	9 (20.9 %)	14 (32.6 %)
Clase III	1 (2.3 %)	1 (2.3 %)
Clase IV		
TFG* < 60 mm	3 (7 %)	6 (14 %)
Cambio de generador previo	8 (18.6 %)	6 (14 %)
Uso de acenocumarina	6 (14 %)	6 (14 %)
Fiebre 24 horas antes	0	0

TGF = tasa de filtración glomerular

Al índice

La incisión deltopectoral se realiza 1 cm debajo de la clavícula, en el surco deltopectoral. Para la incisión horizontal el corte es hecho de 1 a 2 cm por debajo del tercio medio de la clavícula, extendiéndose lateralmente a través del surco deltopectoral alrededor de 1 cm. La incisión oblicua es realizada corriendo paralela y aproximadamente de 1 a 2 cm abajo del tercio lateral de la clavícula. El tamaño total de la incisión es de 4 a 5 cm, pero podría variar de acuerdo al tamaño del dispositivo y al grosor del tejido celular subcutáneo.[14] No se conoce en la literatura evidencia de que el tipo de incisión sea responsable del riesgo de exteriorización. Según Nery *et al.*,[16] en un estudio de factores de riesgo y sus consecuencias, se estudió una población de 2417 pacientes, encontrando solo 24 casos con infección de dispositivo, y de estos la tasa de infección requiriendo operación y reimplante de dispositivo fue del 2.1 %.[16] En nuestro estudio se incluyeron factores de riesgo ya conocido que intervienen en la exteriorización, así como nuevos factores no descritos en la población que estudiamos y tampoco se encontró significancia estadística en la exteriorización del dispositivo, lo que permite que nuevos estudios puedan demostrar qué factores son los que realmente influyen en esta población en particular. Nuestra prevalencia de exteriorización encontrada en esta población en particular fue de 2.6 exteriorizaciones por cada 100 marcapasos implantados, lo que se encuentra en el rango mencionado por la literatura de 0.13 a 12.6 % de implantes realizados.[8] De acuerdo con lo descrito en la literatura se encontró que en el sexo masculino predomina la exteriorización.[7] La distribución por edad es congruente con lo encontrado en la literatura, ya que en este grupo etario son más frecuente los implantes debido a enfermedad degenerativa del sistema de conducción.[7]

En esta población de estudio, la diabetes mellitus tipo 2 presentó una incidencia muy baja, lo que va en contra de lo descrito por la literatura, que indica que en esta población es frecuente la exteriorización debido a múltiples complicaciones microvasculares y al riesgo aumentado para infecciones.[7] Se documentó insuficiencia cardiaca en el 23 %, lo que es un poco más bajo de lo documentado, aunque no presentó significancia estadística para exteriorización, aun cuando otros autores han demostrado la presencia de insuficiencia cardiaca en el 46 %.[4,6] La presencia de insuficiencia renal en nuestros pacientes fue más baja (7 %) en relación al 38 % de insuficiencia renal ya descrito previamente.[6] Este factor de riesgo no presentó significancia estadística de aumento de riesgo de exteriorización. Existen estudios que reportan el uso de warfarina 11.3 %, corticoides 8 % y 1.6 % para la fiebre en pacientes con exteriorizaciones.[6,8,10] En nuestros casos no se presentó en ningún paciente.

Cuadro III Resultados de los factores de riesgo estudiado en los casos y controles

Variables	Valor de *p*
Sexo	1
Diabetes Mellitus	1
Clase NYHA	0.47
Cambio de generador previo	0.77
TFG ≤ 60 ml	0.48
Uso de acenocumarina	1
Presencia de marcapasos transitorio	1

TGF = tasa de filtración glomerular

No hay reportes del tipo ideal de incisión en cuanto a la técnica quirúrgica empleada, según Rajappan *et al.*[17] depende de la elección del operador. En nuestra serie, la más utilizada fue la incisión oblicua en el grupo de casos, y horizontal en el grupo control, aunque no fue significativa la asociación con exteriorización (cuadro IV). Previo al implante, el 51.2 % de los pacientes no recibió antibiótico, el resto de los pacientes no presentaron una distribución uniforme en cuanto al tiempo de administración de antibióticos. Este hallazgo contrasta con lo escrito previamente, donde se recomienda el uso de un antibiótico vía intravenosa al menos 30 min antes de la cirugía. La dicloxacilina fue el antibiótico más frecuentemente usado, esto también difiere con la literatura, donde se propone utilizar una cefalosporina por vía intravenosa frecuentemente la cefuroxima o cefazolina y si existe alergia a penicilinas y cefalosporinas se recomienda la vancomicina, pero estos factores no presentaron significancia estadística en aumentar el riesgo de exteriorización. No se documentó la presencia de endocarditis, lo que contrasta con lo publicando anteriormente, donde la presencia de endocarditis por marcapasos es de 10 % de los casos de infección de la bolsa. Los tipos de infección más común (en cuanto al tiempo de aparición) fueron las formas retardada y tardía; en lo que se está de acuerdo con la literatura, donde se reporta entre un 37 y 35 % respectivamente. La proporción de exteriorización retardada fue mayor en nuestro estudio, no conocemos la razón exacta. El tiempo de exteriorización es un poco más prolongado

Cuadro IV Tipo de incisión realizada en los pacientes de casos y controles

	Casos	Controles
Incisión horizontal	34.5 % (15)	55.8 % (24)
Incisión oblícua	41.9 % (18)	25.6 % (11)
Incisión en surco deltopectoral	23.3 % (10)	18.6 % (8)

en nuestra serie que en lo descrito anteriormente. Sohail et al. publicaron que el tiempo transcurrido entre la implantación del marcapasos y la aparición de la infección en 138 pacientes fue, en promedio, de 415 días (13.8 meses).7 Es importante mencionar que en nuestro estudio ninguno de los factores de riesgo ya descritos por otros autores fueron encontrados con significancia estadística, por lo que podemos pensar que la proporción en la que se presentan estos factores de riesgo en nuestra población no alcanza para ser de riesgo para exteriorización.

Conclusiones

La prevalencia de exteriorización en el departamento de Electrofisiología Cardiaca de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. "Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional La Raza fue del 2.6 % a los que se implanta un marcapasos, lo que es acorde con otras series publicadas. No obstante, en nuestra población estudiada ninguno de los factores de riesgo descritos se encuentran presentes como causa de exteriorización. Sin embargo el análisis de la técnica quirúrgica utilizada puede ser un factor importante en este proceso, por lo que se necesitan estudios posteriores para validar este factor que podría contribuir a la exteriorización del marcapasos, ya que nunca se ha analizado.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Harris AM. Endocardial pacing. Am Heart J. 1966; 72:135-7.
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2013;15:1070-118.
3. Coma Samartín R, Ruiz Mateas F, Fidalgo Andrés ML, Leal del Ojo González J, Pérez Álvarez L. Registro Español de Marcapasos. X Informe Oficial de la Sección de Estimulación Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología (2012). Rev Esp Cardiol 2013;66:959-72.
4. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections and Their Management. Circulation. 2010;121: 458-77.
5. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Rising rates of cardiac rhythm management device infections in the United States: 1996 through 2003. J Am Coll Cardiol 2006; 48:590-1.
6. Bloom H1, Heeke B, Leon A, Mera F, Delurgio D, Beshai J, et al Renal Insufficiency and the Risk of Infection from Pacemaker or Defibrillator Surgery. Pacing Clin Electrophysiol. 2006; 29:142-5.
7. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR. Et al Risk Factor Analysis of Permanent Pacemaker Infection. Clin Infect Dis. 2007;45:166-73
8. Klug D1, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N.et al Risk Factors Related to Infections of Implanted Pacemakers and Cardioverter-Defibrillators. Results of a Large Prospective Study. Circulation 2007;116:1349-55.
9. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A. et al Antibiotic Prophylaxis for Permanent Pacemaker Implantation: A Meta-Analysis. Circulation 1998; 97: 1796-1801.
10. Izquierdo M, Bonanad C, Madrazo I, Ferrero A, Martínez A, Morell S, et al Evolución de los pacientes con complicaciones locales en la bolsa del generador de un dispositivo implantable Arch Cardiol Mex. 2014;84:4-9.
11. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, van der Bom JG, Bernards A, van de Velde ET. Et al Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. Heart 2009;95:715-20.
12. Mounsey JP, Griffith MJ, Tynan M, Gould FK, MacDermott AF, Gold RG. et al Antibiotic prophylaxis reduces reoperation rate for infective complications following permanent cardiac pacemaker implantation: a prospective randomized trial. Circulation.1993; 88(suppl I):I19.
13. Koutentakis M, Siminelakis S, Korantzopoulos P, Petrou A, Priavali H, Mpakas A, et al. Surgical management of cardiac implantable electronic device infections. J Thorac Dis. 2014 Suppl 1:S173-9.
14. Marine JE ,. Brinker JA. Techniques of pacemaker implantation and removal en Ellenbogen KA. Kaszala K . Cardiac Pacing and ICDs. NJ, USA, 6th Edition John Wiley & Sons, Ltd. 2014,p.150-210.
15. Shimada H1, Hoshino K, Yuki M, Sakurai S, Owa M. Percutaneous cephalic vein approach for permanent pacemaker implantation. Pacing Clin Electrophysiol. 1999;22:1499-501.
16. Nery PB, Fernandes R, Nair GM, Sumner GL, Ribas CS, Menon SM. et al Device-Related Infection Among Patients With Pacemakers And Implantable Defibrillators: Incidence, Risk Factors, and Consequences. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010;21: 786-90.
17. Rajappan K. Permanent pacemaker implantation technique: Part I. Heart 2009;95:259-64.

¿Por qué fue nombrado "Dr. Antonio Fraga Mouret" el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza?

Ignacio Carranza-Ortiz[a] Francisco Espinosa-Larrañaga[b]

El 4 de agosto de 1994 por acuerdo del H. Consejo Técnico del IMSS se asignó el nombre de "Dr. Antonio Fraga Mouret" a la Unidad de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza como un reconocimiento a la destacada trayectoria institucional de uno de sus médicos. Así como por sus aportaciones al conocimiento en el campo de la reumatología. El Dr. Fraga incidió de manera sobresaliente en la educación médica con la formación de especialistas requeridos por la institución para atender uno de los problemas de salud con mayor incidencia y gran afectación a la calidad de vida y actividad productiva de los derechohabientes que padecen una enfermedad reumatológica.

El concepto de seguridad y medicina social se desarrolló y acompañó los años inquietos de la juventud del Dr. Fraga, con los cuales se identificó, los hizo propios y desarrolló en su práctica médica especializada institucional.

El Dr. Antonio Fraga Mouret nació en la ciudad de México en el año de 1935, perteneció a la generación de 1952-1958 que egresó de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México en la recién construida Ciudad Universitaria. Durante el periodo entre 1959 y 1960 se desempeñó como interno rotario en el Hospital Michael Reese en la ciudad de Chicago, en Estados Unidos de Norteamérica. En la Universidad de Minnesota realizó su formación en Medicina Interna (1960-1962) y de Reumatología en la Universidad de Michigan (1962-1963).

El regreso del Dr. Fraga a nuestro país coincidió con la puesta en funcionamiento de las instalaciones del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, entre las que se encontraba el Hospital General, al cual se incorporó como médico reumatólogo de base. El 15 de marzo de 1963, el entonces Presidente de México, el Lic. Adolfo López Mateos en su discurso durante la ceremonia inaugural señaló que el Centro Médico Nacional era una de las grandes obras sociales cuya importancia no solo correspondía al gobierno, sino al esfuerzo continuo, constante y sin tregua de México por la justicia social.

Bastaron dos años al Dr. Fraga para destacar en investigación y docencia, y junto con el Dr. Gregorio Mintz fundaron el servicio de Reumatología del Hospital General del Centro Médico Nacional, y en 1964 funda el servicio de Medicina Interna, siendo nombrado profesor titular del curso de posgrado. Para el año de 1965 fue nombrado jefe de Enseñanza e Investigación, cargo que desempeñó hasta el año de 1973, desde donde impulsó y colaboró intensamente en la elaboración de los primeros programas académicos para los cursos universitarios de especialización; asimismo, participó activamente

Recibido: 26/10/2014
Aceptado: 06/03/2015

[a]Jefe de Educación de los Servicios de Salud del Departamento del Distrito Federal
[b]Editor de Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con: Francisco Espinosa-Larrañaga
Teléfono: 5627 6900 extensión: 20945
Correo electrónico: Francisco.espinosal@imss.gob.mx; kraussg@prodigy.net.mx;

Figura 1 Los doctores Antonio Fraga M. y José González Llavén, jefe y subjefe de Enseñanza e Investigación en 1965

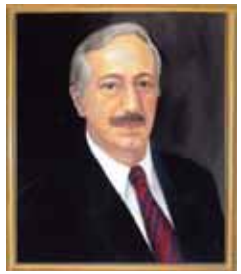


Figura 2 Retrato al óleo del Dr. Antonio Fraga M. expuesto en la galeria de ex-presidentes de la Academia Nacional de Medicina de México

en la formación de médicos a nivel de pregrado y posgrado. Durante ese periodo, guio la formación de internistas pero sobretodo, junto con su amigo el Dr. Mintz, la de especialistas en reumatología.

En plena madurez profesional, en el año de 1974, y con el objetivo de seguir cumpliendo con el ideal de la medicina social, la docencia y la investigación, el Dr. Antonio Fraga llega al servicio de Reumatología en el Hospital General del Centro Médico la Raza, el cual dirigió como jefe del servicio, al que le dio forma para convertirlo, sin duda, en uno de los mejores servicios de Reumatología del país, iniciando en ese mismo año la formación de reumatólogos como profesor titular hasta el año de 1978.

En 1979 como resultado de un concurso de oposición se convierte en el primer Director del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. Durante los 14 años que condujo su administración se dedicó con todo su entusiasmo, profesionalismo y sabiduría a hacer de dicho hospital un ejemplo de atención médica de calidad con calidez, así como el centro de referencia académica y de investigación de excelencia, basado en principios humanísticos, científicos e institucionales.

A finales de 1993, el Dr. Antonio Fraga Mouret decidió jubilarse del Instituto, el cual, como un agradecido y merecido reconocimiento a su vida institucional y a las aportaciones realizadas a la medicina social, promovió designar con su nombre "Dr. Antonio Fraga Mouret" al Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Posterior a su jubilación formal en el IMSS, era imposible pensar en un Dr. Antonio Fraga retirado y pasivo, por ello y a partir del año de 1995, fiel a su compromiso con la sociedad, aceptó dirigir el Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional S. XXI, con lo cual retomó sus dos pasiones: la educación médica y la investigación.

El Dr. Fraga fue titular del curso de posgrado en reumatología hasta el año de 2006, cuando se integra a la Secretaria de Salud del Distrito Federal, como Director de Educación e Investigación.

Hacer una semblanza del Dr. Antonio Fraga Mouret, es hablar de un médico mexicano que a lo largo de toda su vida profesional ha cumplido cabalmente con lo que la profesión médica encierra en su más amplio significado, es decir la asistencia al enfermo, la docencia, investigación y la administración de los servicios de salud, lo que lo ha convertido en un ejemplo a seguir por varias generaciones de médicos. Entre sus logros académicos más importantes en su vida se destacan sin duda los siguientes:

- Presidente de la Sociedad Mexicana de Reumatología, hoy Colegio Mexicano de Reumatología de 1965 a 1967
- Presidente del Consejo Mexicano de Reumatología en 1979
- Presidente del Décimo Congreso Panamericano de Reumatología en 1990
- Miembro de la Real Academia de Medicina de Cataluña 1988
- Gobernador para México del Colegio Americano de Medicina de 1988 a 1992
- Presidente de la Academia Nacional de Medicina en 1991
- Maestro de la Reumatología Mexicana en 1997
- Master of Rheumatology del American College of Rheumatology en el año 2000
- Master of Rheumatology de la Panamerican League against Rheumatism en 2006
- Premio al Humanismo "Dr. Ignacio Chavez" en 2014

Cuando el Dr. Fraga decidió ser médico, tenía claro que la docencia sería parte de su vocación. Cuando dirigió el Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza aseguró no concebir a ningún médico que trabajara en un hospital y que no tuviera docencia e investigación, pues ambas son complementarias.

Durante su trayectoria ha formado aproximadamente a 150 reumatólogos y ha contribuido de manera muy especial al desarrollo de la reumatología moderna en nuestro país. En el campo de la investigación, ha aportado al conocimiento de las enfermedades reumáticas de forma significativa, cuenta con aproximadamente 270 publicaciones científicas, tanto en revistas nacionales como internacionales, así como capítulos en libros desde 1960.

Desde 2007 hasta la actualidad, el Dr. Fraga se desempeña como Director de Enseñanza e Investigación de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, y continúa siendo el coordinador académico de reumatología en la UNAM y vocal del Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas.

Según sus propias palabras expresó: "Estoy ahora en este puesto, primero porque es mi vocación y segundo porque es muy importante que no solo en la Reumatología sino en todas las especialidades que se pueda tener orden, se pueda estimular a los muchachos para que puedan hacer investigación, que publiquen, que no sean entes pasivos en los congresos sino personas dinámicas. Todo esto es parte de lo que hago actualmente. ¿Cuánto tiempo lo voy a hacer?, no lo sé, pero lo realizaré hasta cuando pueda." En otra ocasión, el Dr. Fraga comentó: "La docencia para mí ha sido una de las áreas más satisfactorias de mi carrera, creo que si hay algo satisfactorio en la vida es poder estar en contacto con las nuevas generaciones, el aprender de ellas, el enterarse de cómo va evolucionando el mundo, en vez de estar encerrado en un castillo haciendo nada más medicina."

Estas palabras encierran sin duda su personalidad y vocación de servicio, así como su compromiso con la sociedad y las nuevas generaciones.

Es importante destacar su aspecto humanístico ya que, como médico y profesor, siempre ha buscado el bien de los pacientes, llevando a cabo su labor con entrega desinteresada, siendo leal a sus principios e inquebrantable en sus convicciones, actuando siempre con los más grandes valores humanos, lo que le ha permitido que el ejercicio profesional en el campo de la medicina se enriquezca con aspectos sumamente valiosos como la calidad y la calidez, agregando su concepto de la amistad, lo que ha dejado una huella indeleble en muchos de sus alumnos, colegas y pacientes.

Todo lo anterior lo hizo merecedor de múltiples reconocimientos, siendo el más reciente el Premio "Dr. Ignacio Chávez" 2014, que otorga el Consejo de Salubridad General con el propósito de reconocer en vida, y públicamente, al médico mexicano que haya sobresalido por sus cualidades personales, profesionales y humanísticas.

Consideramos muy importante que las nuevas generaciones conozcan la personalidad y trayectoria de nuestros maestros y de aquellos médicos mexicanos, así como la razón de por qué el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza fuera nombrado "Dr. Antonio Fraga Mouret".

Figura 3 Dr. Antonio Fraga M. rodeado de reumatólogos de diferentes generaciones e instituciones en el 50 aniversario como reumatólogo